

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Mucopolysaccharidoses

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP



**Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses
et Glycoprotéinoses (CETMPS-GP)**

Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

**Filière de santé Maladies rares Héréditaires du Métabolisme
(G2M)**



JANVIER 2025

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	3
PREAMBULE	5
1. Objectifs du PNDS	5
2. Méthode	5
3. Organisation de la prise en charge des patients atteints de maladies lysosomales en France	6
1. Introduction	11
2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	12
2.1 Tableau clinique et paraclinique	12
2.1.1 Tableau Clinique : symptomatologie commune à la plupart des MPS	12
2.1.2 Spécificités en fonction du type de MPS	14
2.1.3 Tableau récapitulatif des manifestations cliniques	17
2.2 Confirmation du diagnostic	17
2.2.1 Orientation biologique	17
2.2.2 Confirmation biochimique du diagnostic	17
2.2.3 Confirmation génétique du diagnostic	18
2.3 Annonce diagnostique et informations au patient et/ou aux parents	18
2.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal	19
2.5 Evaluation initiale de la maladie : 1^{er} Bilan	20
3. PRISE EN CHARGE	22
3.1 Objectifs principaux	22
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	22
3.3 Traitements spécifiques	24
3.3.1 La Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques	24
3.3.2 Le Traitement Enzymatique Substitutif (TES)	26
3.3.3 Nouvelles thérapeutiques	29
3.4 Thérapeutiques non spécifiques	29
3.4.1 Traitements médicaux	29
3.4.2 Traitements chirurgicaux	31
3.4.3 Autres traitements	34
3.5 Informations aux patients	35
4. SUIVI	36
4.1 Objectifs et moyens	36
4.2 Rythme et contenu des consultations	37
4.2.1 Examen clinique	37
4.2.2 Examens complémentaires	37
5. COHORTE MALADIES RARES DEDIEES AUX MPS (RaDiCo-MPS)	39
6. PRISE EN CHARGE SOCIALE DU HANDICAP	39
6.1 Aides financières et sociales	39
6.1.1 Par la sécurité sociale	39
6.1.2 Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF)	40
6.1.3 Par la MDPH	40

6.2	Scolarisation	41
6.3	Vie professionnelle	42
6.4	Recours aux associations de patients	42
7.	SITUATIONS PARTICULIERES	42
7.1	Transition enfant-adulte	42
7.2	Fertilité et grossesse	44
7.3	Soins de support, soins palliatifs, accompagnement de fin de vie	45
8.	ANNEXES	46
Annexe 1.	Rédacteurs et relecteurs du PNDS	46
Annexe 2.	Centres de référence et compétence, Associations de patients	47
Annexe 3.	Carte d'urgence	49
Annexe 4.	Laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR)	50
Annexe 5.	Résumés des caractéristiques des produits, coordonnées des autorités compétentes du médicament françaises et européennes	53
Annexe 6.	Conduite à tenir en cas de réaction à la perfusion	54
Annexe 7.	Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)	59
Annexe 8.	Certificats d'urgence	60
Annexe 9.	Programme d'éducation thérapeutique : Enzy-moi	62
Annexe 10.	Transition Maladies Rares	63
Annexe 11.	Sites utiles	64

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAH	Allocation Adulte Handicapé
Ac	Anticorps
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
AG	Anesthésie Générale
AH	Acide Hyaluronique
AIA	Auto-injecteurs d'adrénaline
AJPA	Allocation Journalière de Proche Aidant
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AME	Aide Médicale d'Etat
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CC	Centre de Compétence
CCMHM	Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETL	Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales
CETMPS-GP	Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et Glycoprotéinoses
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CMP	Centre Médico-Psychologique
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPA	Congé du Proche Aidant
CPP	Congé de Présence Parentale
CR	Centre de référence
CRMHM	Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CRMOC	Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CS	Chondroïtine Sulfate
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
DMS	Déficit Multiple en Sulfatases
DPN	Diagnostic PréNatal
DS	Dermatane Sulfate
ECG	Electrocardiogramme
EEAP	Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés
EEG	Electro-EncéphaloGramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENMG	Electroneuromyogramme
ERG	Electrorétinogramme
ERHR	Equipe Relais Handicaps Rares
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FO	Fond d'Oeil
G2M	Filière des Maladies Métaboliques
GAG	GlycosAminoGlycanes
GDS	Gaz Du Sang
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HS	Héparane Sulfate
HSM	Hépatosplénomégalie
HTA	Hypertension Artérielle

HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IEM	Institut d'Education Motrice
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Educatif
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineuse
LAF	Examen à la Lampe à Fente
LBMR	Laboratoire de Biologie Médicale de Référence
KS	Kératane Sulfate
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MHM	Maladies Héritaires du Métabolisme
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
MPS	MucoPolySaccharidose
MT	Médecin Traitant
NFS	Numération Formule Sanguine
OCT	Optical Coherence Tomography
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PC	Périmètre Crânien
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEM	Potentiels Evoqués Moteurs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPRE	Programme Personnalisé de Réussite Educative
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PUMa	Prestation Universelle Maladie
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
QI/QD	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
RAP	Réaction Associée à la Perfusion
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCPs	Résumé des Caractéristiques des Produits de santé
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SA	Semaines d'Aménorrhée
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
SFGM	Société Francophone de Greffe de Moelle
SSI	Sérum Salé Isotonique
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TCSH	Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TS	Traitement Spécifique
TLCO	Facteur de transfert du monoxyde de carbone
USP	Unité de Sang Placentaire
VCN	Vitesse de Conduction Nerveuse
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales
VNI	Ventilation Non Invasive

PRÉAMBULE

1. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostic et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de mucopolysaccharidose (MPS), admis en affection longue durée au titre de l'Allocation Longue Durée (ALD) 17 (maladies héréditaires du métabolisme nécessitant un traitement prolongé spécialisé).

Ce PNDS concerne l'ensemble des mucopolysaccharidoses :

- mucopolysaccharidose de type I (MPS I) ou maladie de Hurler/Scheie
- mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou maladie de Hunter
- mucopolysaccharidoses de type III (MPS III) ou maladies de Sanfilippo
- mucopolysaccharidoses de type IV (MPS IVA et B) ou maladies de Morquio A et B
- mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) ou maladie de Maroteaux-Lamy
- mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII) ou maladie de Sly
- mucopolysaccharidose de type IX (MPS IX)

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il reflète l'essentiel de la démarche diagnostique et de la prise en charge d'un patient atteint de MPS en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

2. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site : www.has-sante.fr), conformément aux préconisations de la filière de santé maladies rares G2M - Maladies Héréditaires du Métabolisme, établies en 2020.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (Argumentaire scientifique) est également disponible sur le site de la HAS.

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (Annexe 1) coordonné par le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML), le Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et Glycoprotéinoses (CETMPS-GP), en lien avec la filière de santé maladies rares G2M, en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France. Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETMPS-GP.

Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

Liens d'intérêt

La plupart des membres du CETMPS-GP ont, en tant qu'experts des MPS, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction, ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus. Il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs. Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts » que le coordonnateur tient à disposition.

Remerciements

Madame Samira ZEBICHE, secrétaire de coordination du CRML (organisation optimale des réunions, aide précieuse à la mise en forme).

3. Organisation de la prise en charge des patients atteints de maladies lysosomales en France

Les autorités de santé ont décidé en 2004 de labelliser des Centres de Référence pour les Maladies Rares, dont les maladies lysosomales. Le CRML a notamment pour mission d'optimiser la prise en charge de ces patients au niveau national par la constitution de comités d'experts de différentes spécialités (cliniciens, biochimistes, généticiens, associations de patients) pouvant être consultés pour une recommandation collégiale concernant les aspects diagnostiques, thérapeutiques, éthiques...

Le CRML coordonnateur et les CRML constitutifs et les autres CRMR métaboliques (CRMHM) (Annexe 2) participent au Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL) ainsi qu'à ses différents sous-groupes, qui ont une visibilité sur le web avec un site dédié (Annexe 11). Le sous-groupe dédié aux mucopolysaccharidoses et glycoprotéinoses se nomme CETMPS-GP. Il peut être saisi par tout médecin pour toute question sur un patient suspect de ou ayant une MPS, contribuant à l'homogénéisation des pratiques médicales sur le territoire. Il est un organe de communication entre le réseau de ses membres et divers acteurs, dont les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients. Il permet d'accumuler de l'expérience collective concernant la prise en charge de ces maladies.

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées aux MPS exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies lysosomales se sont mises en place en France dans les CRMR et CCMR. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles sont organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif.

L'existence de réseaux ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT (MT)

Les MPS sont des maladies lysosomales dues à des déficits enzymatiques responsables de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAG). Les principales molécules accumulées sont le dermatane sulfate, constituant principal des tissus de soutien, l'héparane sulfate, principal constituant de la membrane cellulaire, le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate, que l'on retrouve dans les os, le cartilage et la cornée. Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multisystémiques.

Les MPS sont des maladies rares, ayant une incidence cumulée de 1:25 000 à 1:30 000 naissances.

Le mode de transmission génétique de ces maladies est autosomique récessif à l'exception de la MPS II dont la transmission est liée à l'X. A ce jour, onze déficits enzymatiques, responsables des différents groupes de MPS (MPS I-IV, VI, VII et IX) ont été identifiés. Les gènes correspondants à ces déficits enzymatiques sont tous connus.

1- MPS I ou maladies de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie (déficit en alpha-L-iduronidase)

Elle présente un continuum phénotypique dans lequel 3 entités ont été décrites: la maladie de Hurler ou MPS I-H est la forme la plus sévère, avec une atteinte multiviscérale et neurologique progressive ; la maladie de Scheie ou MPS I-S, la forme la moins sévère, ne comporte pas d'atteinte cognitive progressive ; la maladie de Hurler-Scheie ou MPS I-HS est une forme intermédiaire. L'incidence est estimée à 1:100 000 naissances. Des formes intermédiaires entre ces 3 entités sont observées.

2- MPS II ou maladie de Hunter (déficit en iduronate sulfatase)

L'ensemble des patients ont une atteinte viscérale/osseuse. Deux sous-types ont été décrits: MPS IIA, avec une atteinte neurodégénérative et MPS IIB sans atteinte neurodégénérative.

L'incidence est estimée à 1:80 000 garçons. De très rares cas de MPS II ont été décrits chez des filles.

3- MPS III ou maladies de Sanfilippo

Elle est due à 4 déficits enzymatiques différents, responsables de symptômes cliniques similaires, principalement neurologiques (MPS IIIA : déficit en héparane-N-sulfamidase ; MPS IIIB : déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase ; MPS IIIC : déficit en acétyl-CoA:alpha-

glucosamine-N-acétyltransférase ; MPS IIID : déficit en N-acétylglucosamine-6-sulfatase). L'incidence globale est estimée à 1:147 000 naissances, le type A étant le plus fréquent en France.

4- MPS IV ou maladies de Morquio

Les manifestations ostéoarticulaires sont au premier plan clinique. Deux formes ont été décrites : MPS IVA ou maladie de Morquio A (déficit en galactose-6-sulfate sulfatase), forme la plus fréquente, dont l'incidence est estimée à 1:300 000 naissances ; MPS IVB ou maladie de Morquio B (déficit en bêta galactosidase).

5- MPS VI ou maladie de Maroteaux-Lamy (déficit en arylsulfatase B)

Son incidence est estimée à 1:600 000 naissances. Comme dans la MPS I, les présentations cliniques varient à travers un continuum phénotypique, d'une forme rapidement progressive au sein de laquelle prédominent la petite taille et une atteinte multiviscérale sévère jusqu'à une forme lentement progressive dans laquelle le tableau est dominé par une atteinte ostéoarticulaire, cardiopulmonaire et ophtalmologique alors que la taille peut être normale.

6- MPS VII ou maladie de Sly (déficit en beta-glucuronidase)

C'est une affection très rare, la plupart des cas étant diagnostiqués en période anténatale. Seulement quelques patients sont actuellement vivants en France.

7- MPS IX (déficit en hyaluronidase)

Décrite pour la première fois en 1996, c'est une affection exceptionnelle, aucun cas n'a été diagnostiqué en France à ce jour.

Un continuum entre les formes sévères et modérées existe dans toutes les MPS.

Les MPS sont des maladies chroniques, progressives et multiviscérales. L'âge des premiers symptômes est fonction de la sévérité de la maladie : les signes sont souvent observés dès les premiers mois de vie. Les formes les plus sévères peuvent avoir un début anténatal, en particulier par un hydramnios.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'étude biochimique (dosage des GAG urinaires et de l'activité enzymatique). L'analyse en biologie moléculaire précise le génotype et permet le conseil génétique.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient.

Différentes lignes de traitement spécifique sont utilisées ou en cours d'essai thérapeutique pour les MPS. Actuellement deux de ces traitements ont prouvé leur efficacité et sont validés pour certaines de ces maladies :

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) efficace essentiellement pour la MPS I.
- Le traitement enzymatique substitutif (TES) par voie intraveineuse (pour les MPS I, MPS II, MPS IVA, MPS VI et MPS VII).

Dans ce PNDP sont discutées plus spécifiquement les MPS qui relèvent de traitements spécifiques et validés.

Une carte patient « Carte d'urgence » précisant le diagnostic et les informations spécifiques à la pathologie peut être remise au patient ou à ses parents/aidants (Annexe 3) .

Sites internet utiles

CRML : www.cetl.net

CETL : www.cetl.net

Filière G2M : <https://www.filiere-g2m.fr>

Orphanet : <https://www.orpha.net>

Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

Associations de patients

VML: <https://www.vml-asso.org/> (Nationale)

MPS Society: <https://www.mpsociety.org> (Internationale)

TEXTE DU PNDS

1. INTRODUCTION

Les MPS constituent un groupe de pathologies rares appartenant aux erreurs innées du métabolisme. Elles sont dues à un déficit de l'activité d'une des enzymes lysosomales impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). Les GAG sont un constituant du tissu conjonctif y compris des cartilages. Le blocage de ce métabolisme entraîne l'accumulation de GAG dans divers organes et tissus des patients, entraînant une atteinte multisystémique (système ostéoarticulaire, cœur, poumons, yeux, foie, rate, sphère ORL), progressive et dans certains cas une atteinte cérébrale. A ce jour, onze déficits enzymatiques ont été décrits, responsables de sept types de MPS. Les MPS sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive, à l'exception de la MPS II qui est liée à l'X.

Le diagnostic repose sur l'identification et le dosage des produits accumulés dans l'urine (GAG) puis sur la mise en évidence du déficit enzymatique spécifique dans le sang (leucocytes et éventuellement sérum) en fonction du type de GAG excrétés. L'étude génétique permet d'établir le diagnostic, de proposer un diagnostic prénatal aux parents d'un enfant déjà atteint et de préciser le pronostic en intégrant les corrélations génotype-phénotype.

Depuis 1980, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) issues de moelle osseuse ou de sang placentaire, utilisée dans certains types de MPS (initialement la MPS I), a pour objectif de rétablir la fonction enzymatique dans le tissu hématopoïétique et par proximité dans les autres tissus avec des degrés de correction variables.

Depuis 2003, ont été développés des traitements par enzymothérapie substitutive (TES) pour les MPS I (2003), MPS VI (2006), MPS II (2007), MPS IV (2014) et MPS VII (2019): l'enzyme déficitaire, sous forme de protéine recombinante, est administrée par voie veineuse lors de perfusions hebdomadaires. La thérapie génique par expression de la version normale du gène en cause, grâce à des vecteurs viraux, est le challenge des futures années pour le traitement de ces maladies, notamment celles avec atteinte cérébrale. Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque type de MPS et à chaque patient.

Les objectifs principaux du PNDS sont :

- Établir le diagnostic de MPS.
- Définir la forme et les atteintes cliniques de la MPS.
- Effectuer un bilan initial afin de préciser le degré de l'atteinte systémique.
- Poser les indications thérapeutiques.
- Identifier les professionnels impliqués dans la prise en charge et le suivi du patient.
- Établir un schéma de traitement et de suivi.
- Guider les patients et leurs familles dès le début du parcours de soins.

2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

2.1 Tableau clinique et paraclinique

2.1.1 Tableau Clinique : symptomatologie commune à la plupart des MPS

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type de MPS, avec des particularités spécifiques à chaque type. Cette expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS : on décrit ainsi un continuum allant d'une forme très sévère dont les symptômes peuvent débuter dès la période anténatale par une anasarque foeto-placentaire à une forme très modérée diagnostiquée à l'âge adulte.

L'atteinte est généralement multisystémique et progressive. Nous décrivons ici les signes d'alerte, la présence d'un ou plusieurs de ces signes devant faire évoquer le diagnostic :

- Altération de la croissance : une avance staturo-pondérale est habituelle au cours des 2 ou 3 premières années de vie, puis apparaît une cassure de la courbe de la croissance staturale. Dans les MPS IVA et MPS VI, il existe plutôt un infléchissement précoce de la courbe staturale.

La courbe du périmètre crânien (PC) montre souvent une macrocéphalie progressive (ou parfois une stagnation du périmètre crânien en cas de craniosténose).

- Atteintes osseuses : les anomalies squelettiques sont précoces et dominent souvent le tableau clinique. Les premiers signes peuvent être une cyphose (dont la localisation thoraco-lombaire est très évocatrice), une déformation du sternum (pectus carinatum dans la MPS IV ou excavatum dans la MPS I), un genu valgum, un cou court. Au niveau des extrémités, il existe un enraidissement progressif des articulations, avec une camptodactylie (« main en griffe ») dans les MPS I, MPS II et MPS VI, et au contraire une hyperlaxité distale dans la

MPS IV. Le syndrome du canal carpien (ou du canal ulnaire beaucoup plus rare) est très fréquent, et peut apparaître à un âge variable : il est très évocateur du diagnostic lorsqu'il existe chez un enfant.

Les modifications radiologiques sont multiples : aplatissement vertébral (platyspondylie), cols fémoraux longs en valgus (coxa valga), toits acétabulaires évasés ou aplatis, perte du modelage des os longs (dysostose multiple), altérations épiphysaires. Rapidement apparaissent des déformations vertébrales (rostre et vertèbres ovoïdes) et un aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens. Une craniosténose est possible dans les MPS I, II, VII et décrite comme complexe dans les formes précoces de MPS VI.

- Atteinte cutanée : les taches mongoloïdes étendues sont un signe classique des MPS I, MPS II et MPS VI. On peut noter un aspect particulier en peau d'orange « granité » sur les omoplates ou les cuisses dans la MPS II.

- Atteinte morphologique : une dysmorphie faciale existe dans la plupart des MPS, s'accroissant avec l'âge. Elle associe des traits épais, une saillie des bosses frontales, une macrocrairie, une enclure nasale marquée avec des narines larges et antéversées, une macroglossie, des cheveux drus, une hypertrichose, etc. L'absence de cette dysmorphie n'exclut pas le diagnostic notamment pour les formes modérées.

- Atteinte ORL et pulmonaire : notés dès les premiers mois de vie, un encombrement rhinopharyngé chronique et des infections ORL et bronchiques à répétition peuvent être les premiers signes de certaines MPS. La surdité de transmission et de perception est fréquente dans tous les types de MPS. Les patients atteints de formes les plus sévères peuvent développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. L'atteinte pulmonaire peut être obstructive et/ou restrictive. Des infections pulmonaires peuvent survenir à répétition.

- Atteinte ophtalmologique : les opacités cornéennes sont fréquentes et évocatrices du diagnostic. Il peut également exister une atteinte de la rétine, un glaucome et des troubles de la réfraction tels une hypermétropie, une myopie ou un astigmatisme.

- Atteinte viscérale et digestive : l'hépatosplénomégalie (HSM) est présente dans la majorité des MPS. Sont également observées des hernies inguinales et/ou ombilicales volumineuses, dont la caractéristique est la récurrence après leur cure chirurgicale. La présence d'une hernie inguinale chez un nourrisson, en l'absence de prématurité, doit faire évoquer le diagnostic et faire rechercher d'autres signes de MPS. Les troubles du transit sont fréquents (diarrhées, constipation).

- Atteinte stomatologique et dentaire : le retard d'éruption, une anomalie de l'émail dentaire, une diminution de l'ouverture buccale, une hypertrophie gingivale, une macroglossie, des kystes ou des abcès dentaires sont autant de signes évocateurs, bien que non exclusifs.

- Atteinte cardiaque : l'atteinte valvulaire (principalement aortique et mitrale) est quasi-constante dans les MPS I, II et VI, associée parfois à une cardiomyopathie hypertrophique, à une hypertension artérielle (HTA), plus rarement à une coronaropathie ou à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

- Atteinte neurologique centrale : non constante, elle est présente de façon variable selon le type et le sous-type de MPS, débutant par un retard des acquisitions psychomotrices, pouvant évoluer vers une déficience intellectuelle de degré divers, associant dans certains cas une perte progressive des fonctions cognitives et motrices. Chez certains patients, des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité), des troubles du spectre autistique ou des troubles du sommeil sont observés. Une hydrocéphalie peut compliquer l'évolution. Une compression médullaire progressive est souvent présente à différents niveaux du rachis et peut être révélatrice de la maladie, en particulier chez l'adulte. Le rétrécissement du canal cervical, surtout s'il est associé à une instabilité C1-C2 comme dans la MPS IVA, peut être à l'origine d'une compression médullaire aiguë, entraînant tétraplégie, paralysie diaphragmatique et respiratoire, mettant en jeu le pronostic vital.

Un pluri-handicap apparaît de façon progressive dans la majorité des cas, voire un poly-handicap s'il y a une atteinte neurodégénérative.

2.1.2 Spécificités en fonction du type de MPS

Bien qu'il existe un spectre clinique commun à tous les types de MPS, chaque type présente des particularités bien spécifiques.

MPS I

Type I-H (maladie de Hürler) : les enfants sont a- ou pauci-symptomatiques à la naissance avec des signes qui apparaissent progressivement dès les 1^{ers} mois de vie et un âge de diagnostic de 4 à 18 mois devant des signes morphologiques, viscéraux et orthopédiques (hernies inguinales/ombilicales, cyphose thoracolombaire, enraidissement articulaire, macrocéphalie, infections ORL récidivantes ou encombrement respiratoire chronique). Le tableau s'enrichit progressivement vers une atteinte multiviscérale et neurodégénérative.

Type I-S (maladie de Scheie) : les 1ers signes apparaissent après 5 ans avec un diagnostic fait le plus souvent pendant la 2ème ou parfois la 3ème décennie devant un enraidissement polyarticulaire invalidant, un syndrome du canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire.

Type I-HS (maladie de H rler-Scheie) : forme de gravité intermédiaire où les patients sont possiblement atteints de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que dans le type I-H et plus sévères que dans le type I-S.

MPS II (maladie de Hunter)

Type IIA : le tableau est proche de celui de la MPS I-H avec une atteinte neurodégénérative au 1er plan (troubles comportementaux importants dès la 1 re année de vie) et des atteintes viscérales et orthopédiques proportionnellement moins marquées. Le diagnostic est habituellement plus tardif entre 18 mois et 4 ans. Le tableau neurocognitif est proche de celui de la MPS III avec une dégradation neurologique entre 6 et 10 ans, pouvant être accompagnée d'une épilepsie. Une atteinte cutanée caractéristique est possible avec des lésions nodulaires de couleur ivoire situées au niveau de la région sacrée, des fesses et des membres supérieurs.

Type IIB : il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative bien qu'une atteinte intellectuelle modérée et fixée puisse être présente. L'atteinte viscérale et ostéoarticulaire peut être aussi importante que dans la forme neurodégénérative. Il n'y a pas d'opacités cornéennes.

MPS III : types A, B, C et D (maladies de Sanfilippo)

L'atteinte du système nerveux central domine le tableau avec une atteinte somatique moins marquée ou plus tardive. Des accès de cris ou pleurs inexplicables peuvent survenir chez le nourrisson dès le 1er mois de vie. Il existe une atteinte neurodégénérative progressive avec un syndrome pyramidal et extra-pyramidal associé à une épilepsie conduisant à une perte de l'autonomie progressive et un état grabataire avec démence au cours de la deuxième décennie. Certains patients, notamment ceux porteurs des types C et D ont un phénotype plus atténué et des altérations morphologiques plus discrètes. L'HSM est inconstante et tardive par rapport aux signes de régression neurodéveloppementale.

MPS IV (maladies de Morquio)

Type IVA : il existe des formes sévères dont les premiers signes peuvent être visibles avant l'âge de 1 an, voire en anténatal à type d'anasarque foetoplacentaire, des formes intermédiaires (1-5 ans) et des formes à progression lente dont les premiers signes peuvent apparaître au-delà de l'âge de 20 ans. L'âge moyen au diagnostic est 5 ans. L'atteinte

orthopédique est au 1er plan avec un retard statural sévère, une déformation thoracique en carène, une cyphose thoracolombaire, une micromélie, un cou court, une protrusion du massif facial inférieur, une hyperlaxité articulaire contrastant avec les autres formes qui sont enraidissantes, et un genu valgum marqué. Radiologiquement, il existe une dysplasie spondylo-épiphysaire. L'hypoplasie antérieure de la vertèbre T12, L1 ou L2 visible sous la forme de vertèbre en rostre, est caractéristique. La dysplasie vertébrale est souvent plus étendue sur l'ensemble du rachis. Il existe un risque de compression médullaire aiguë par rétrécissement majeur de la filière cervicale occipito-atloïdo-axoïdienne.

Type IVB : l'atteinte est essentiellement orthopédique avec déformation rachidienne et retard statural variable. L'enfant est asymptomatique à la naissance et les symptômes débutent entre 1 et 3 ans : démarche dandinante, chutes fréquentes et genu valgum, puis apparition d'un thorax en carène. Il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative ni d'opacité cornéenne. Néanmoins, les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie.

MPS VI (maladie de Maroteaux Lamy)

Dans les formes sévères, le diagnostic se fait en général avant l'âge de 2 ans devant une diminution de la vitesse de croissance, des déformations squelettiques et du crâne (liées à une craniosténose complexe avec exorbitisme), des opacités cornéennes, des traits du visage épais et une obstruction des voies aériennes supérieures. Les formes cliniques rappellent la MPS I, mais il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative. Néanmoins, les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie. Des formes lentement progressives avec atteintes essentiellement ostéo-articulaires et cardiopulmonaires ont été décrites.

MPS VII (maladie de Sly)

L'âge de révélation est le plus souvent anténatal par une anasarque foeto-placentaire et le pronostic est sombre. Le tableau clinique est proche de celui de la MPS I (forme sévère ou atténuée) lorsque le début se fait dans l'enfance.

MPS IX

Dernière MPS décrite, elle est exceptionnelle, se manifestant par de multiples masses périarticulaires dans les tissus mous et des kystes synoviaux.

2.1.3 Tableau récapitulatif des manifestations cliniques

Type de MPS	Traits du visage épais	Atteinte orthopédique	Rétractions articulaires	Hépatosplénomégalie	Atteinte neuro-dégénérative	Opacités cornéennes	Atteinte cardiaque	Atteinte ORL
<u>I-H/I-S</u>	++/(+)	+++	++	++	++/ 0	++	++	+++
<u>II</u>	++	++	+	++	++/ 0	0	++	+++
<u>III</u>	+	+	(+)	(+)	+++	0	+	++
<u>IV</u>		+++	Hyperlaxité	(+)	0	+++	+	+
<u>VI</u>	++	+++	++	++	0	++	++	+++
<u>VII</u>	+	+	+	+	+	++	+	++
<u>IX</u>	+							

+++ trait majeur ++ souvent présent + parfois présent (+) rare 0 absent

2.2 Confirmation du diagnostic

Ces analyses doivent être réalisées dans un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) (Annexe 4).

2.2.1 Orientation biologique

L'étude quantitative et qualitative des GAG urinaires permet d'orienter les activités enzymatiques à explorer. Dans les formes cliniques modérées, notamment chez l'adulte, les concentrations urinaires de GAG peuvent être peu ou pas augmentées.

2.2.2 Confirmation biochimique du diagnostic

Elle repose sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique dans les leucocytes (taches de sang séché sur buvard ou culot leucocytaire). Ce dosage peut, éventuellement, être réalisé sur d'autres matrices :

- Sérum ou le plasma pour les MPS I, MPS II, MPS IIIB et MPS VII.
- Fibroblastes
 - Amniocytes en culture
 - Villosités choriales

La valeur de l'activité enzymatique, mesurée classiquement avec des substrats synthétiques, ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes atténuées.

En cas de déficit d'une sulfatase, il est impératif de mesurer l'activité d'une deuxième sulfatase pour éliminer un déficit multiple en sulfatases (DMS ou maladie d'Austin).

2.2.3 Confirmation génétique du diagnostic

La recherche de variants du gène codant pour l'enzyme déficiente est systématiquement proposée et permet dans certains cas de prédire la sévérité du phénotype.

L'étude des parents est indispensable pour préciser la ségrégation des allèles et permettre, ainsi, de confirmer le diagnostic sur des bases moléculaires. Cette étude est nécessaire dans la perspective d'un diagnostic prénatal.

Tableau des MPS avec leurs biomarqueurs, enzyme déficiente et gène

<u>MPS</u>	<u>Nom</u>	<u>Enzyme déficiente</u>	<u>GAG accumulés</u>	<u>Nom du gène</u>	<u>Localisation chromosomique du gène</u>
I	Hurler/Scheie	alpha-L-iduronidase	DS et HS	<i>IDUA</i>	4p16.3
II	Hunter	iduronate-2-sulfatase	DS et HS	<i>IDS</i>	Xq28
IIIA	Sanfilippo A	héparane-N-sulfatase	HS	<i>SGSH</i>	17q25.3
IIIB	Sanfilippo B	alpha-N-acétylglucosaminidase	HS	<i>NAGLU</i>	17q21
IIIC	Sanfilippo C	Acétyl-CoA : alpha-glucosaminide N-acétyltransferase	HS	<i>HGSNAT</i>	8p11.1
IIID	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatase	HS	<i>GNS</i>	12q14
IVA	Morquio A	galactose-6-sulfatase	KS et CS	<i>GALNS</i>	16q24.3
IVB	Morquio B	béta-galactosidase	KS	<i>GLB1</i>	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	arylsulfatase A	DS et CS	<i>ARSB</i>	5q11.q13
VII	Sly	béta-glucuronidase	DS, HS et CS	<i>GUSB</i>	7q21.11
IX	MPS IX	hyaluronidase	AH	<i>HYAL1</i>	3p21.3-p21.2

DS : Dermatan sulfate ; KS : Kérotane sulfate ; HS : Héparane sulfate ; AH : Acide hyaluronique ; CS : Chondroïtine sulfate.

2.3 Annonce diagnostique et informations données au patient et/ou aux parents

Dès que le diagnostic est posé, une consultation d'annonce du diagnostic permet d'expliquer la maladie. L'annonce diagnostique doit être réalisée par un médecin spécialiste (appartenant à un centre de référence (CR) ou centre de compétence (CC) Maladies

Héréditaires du Métabolisme, Maladies Lysosomales ou Maladies Osseuses Constitutionnelles) (Annexe 2) afin de livrer une information juste et éclairée sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites.

Les grands principes de la prise en charge pluridisciplinaire sont expliqués. L'information porte sur les différentes thérapeutiques possibles, leurs implications et leur réévaluation en fonction de l'évolution de la maladie dont le suivi se fait au minimum annuellement.

Des possibilités de prise en charge et de soutien dès l'annonce nécessitent d'être mises en place. Dans tous les cas, il faut savoir faire preuve d'une grande disponibilité.

Dans les formes cliniques particulièrement sévères, une consultation conjointe du médecin spécialiste avec une équipe de soins palliatifs peut être envisagée précocement, afin d'optimiser la prise en charge symptomatique, d'accompagner la famille, et de contribuer à l'élaboration d'un projet de vie, quelle qu'en soit la durée, qui puisse répondre au mieux aux priorités familiales, si besoin avec le concours d'une équipe d'hospitalisation à domicile.

Une information sur l'existence d'associations de patients doit être donnée.

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

Une carte patient « Carte d'urgence » (Annexe 3) précisant le diagnostic et les informations spécifiques à la pathologie peut être remise au patient ou à ses parents/aidants.

2.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique est effectué dans le cadre d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs d'informer les couples sur le mode d'hérédité de la MPS, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse et sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou un diagnostic pré-implantatoire. Lors de la consultation il faut réaliser un arbre généalogique. Pour la MPS II dont la transmission est liée à l'X, il est important d'établir un arbre généalogique étendu et d'y rechercher les femmes conductrices potentielles. Lorsque les mutations responsables d'une MPS ont été identifiées, le diagnostic des apparentés hétérozygotes est fait par la recherche directe du variant causale.

L'information de la parentèle est désormais une obligation légale (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013). Elle doit être réalisée par les parents ou le patient adulte : elle doit être expliquée et accompagnée par le généticien et/ou le conseiller en génétique avec proposition de consultation de génétique pour la parentèle.

Le diagnostic prénatal est réalisé par biologie moléculaire si les variants du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiés ou éventuellement par étude enzymatique. Le

diagnostic prénatal est effectué soit précocement par prélèvement de villosités chorales (biopsie de trophoblaste : de 11 à 13 semaines d'aménorrhée), soit, à partir de 15 ou 16 semaines d'aménorrhée, par amniocentèse. Dans le cas de la MPS II, récessive liée à l'X, un diagnostic de sexe fœtal sur le sang maternel peut être proposé dès 9 semaines d'aménorrhée, pour éviter un diagnostic prénatal invasif aux femmes porteuses d'un fœtus de sexe féminin. En cas d'atteinte du fœtus, une interruption médicale de grossesse pourra être réalisée, à la demande du couple parental ou de la mère, en lien avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

2.5 Evaluation initiale de la maladie : 1^{er} Bilan

L'évaluation initiale de la maladie dépend du type de MPS. Elle repose sur des consultations spécialisées et des examens complémentaires adaptés :

❖ Bilan orthopédique

Radiographies: L'irradiation est moindre avec le système EOS, il est donc à privilégier quand cela est possible

- Bassin de face (coxa valga, dysplasie fémorale, dysplasie acétabulaire).
- Rachis entier avec les 2 têtes fémorales de face et de profil (vertèbres en rostre au niveau de T12, L1 ou L2, vertèbres ovoïdes, cyphose thoraco-lombaire et scoliose, spondylolisthésis).
- Clichés dynamiques du cervical de face et de profil avec en flexion et extension actives (pour dépister une instabilité, mais après la réalisation d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) médullaire cervicale en raison du risque de rétrécissement canalaire)
- Mains (aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens).

❖ Bilan fonctionnel et articulaire

- Test de marche de 6 min si traitement spécifique (TS).

❖ Bilan viscéral

- Echographie abdominale (détecter et mesurer une organomégalie).

❖ Bilan neurologique

- IRM cérébrale (hydrocéphalie, dilatation des espaces de Virchow-Robin, atrophie cérébrale avec dilatation des sillons corticaux et des ventricules, anomalies de la substance blanche).

- IRM médullaire (calibre du canal médullaire sur toute sa hauteur, évaluation d'une éventuelle compression médullaire).
- Electroneuromyogramme (ENMG) associant les mesures des vitesses de conduction nerveuse (VCN) motrices et sensitives ainsi que les latences distales et proximales : systématique pour le nerf médian, et sur l'existence de signes cliniques pour le nerf ulnaire. L'ENMG de détection à l'aiguille peut compléter l'examen afin d'évaluer les conséquences d'une atteinte tronculaire du médian et/ou de l'ulnaire.
- Potentiels évoqués sensitifs (PES) ou moteurs (PEM) et polysomnographie en cas de suspicion de compression médullaire clinique et/ou sur l'IRM.
- Electro-encéphalogramme (EEG) en cas de suspicion de crise épileptique.
- Évaluation neuropsychologique : tests psychométriques (QD, QI) adaptés à l'âge ; l'évaluation neuropsychologique est souvent difficile, en raison des atteintes associées interférant avec la communication. Ces évaluations doivent faire appel à des professionnels expérimentés dans la pathologie.

❖ **Bilan ophtalmologique**

- Examen de la vision binoculaire : dépistage d'une baisse d'acuité visuelle.
- Fond d' œil : recherche d'un oedème papillaire bilatéral.
- Examen à la lampe à fente : recherche de dépôts cornéens.
- Mesure de la tension intraoculaire.

En fonction des constatations ophtalmologiques, d'autres examens tels qu'un électrorétinogramme (ERG) ou Optical Coherence Tomography (OCT), un champ visuel, et des potentiels évoqués visuels (PEV) sont parfois nécessaires.

❖ **Bilan ORL**

- Otoscopie et exploration de l'audition : audiogramme, impédancemétrie, potentiels évoqués auditifs (PEA).
- Exploration des voies aériennes supérieures : examen buccal et oropharyngé à l'abaisse-langue ; fibroscopie vigile nasale et pharyngo-laryngée.

❖ **Bilan cardiaque**

- Electrocardiogramme (ECG) (signes d'hypertrophie ventriculaire, troubles du rythme ou de la conduction, signes d'ischémie myocardique).
- Échocardiographie-Doppler : atteinte valvulaire (épaississement, insuffisance, rétrécissement), le plus souvent aortique et/ou mitrale, hypertrophie et/ou dilatation des parois cardiaques, hypertension artérielle pulmonaire.
- Bilan d'HTA.

En fonction des constatations cardiologiques, sont parfois indiqués :

- les biomarqueurs cardiaques (troponine, BNP ou NT pro-BNP).
- IRM cardiaque pour visualiser les parois et les cavités cardiaques et les gros vaisseaux.
- Coronarographie en cas de suspicion d'atteinte coronarienne.
- Holter ECG en cas de suspicion de troubles du rythme
- Holter tensionnel.

❖ **Bilan pulmonaire**

- Radiographie du thorax.
- Explorations fonctionnelles respiratoires (selon l'âge et l'état de coopération du patient) : évaluation d'un syndrome obstructif et/ou restrictif ou d'un trouble de la diffusion de l'oxygène.
- Polysomnographie ou au minimum une oxymétrie nocturne (recherche d'apnées du sommeil ou d'une désaturation nocturne ou d'une hypercapnie).

❖ **Bilan odonto-stomatologique**

- Consultation odontologique ou stomatologique.
- Orthopantomogramme si nécessaire.

Au terme du bilan initial, une décision thérapeutique adaptée à chaque personne est prise.

3. PRISE EN CHARGE

3.1 Objectifs principaux

- Améliorer ou ralentir l'évolution multisystémique de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie et l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.
- Informer le patient et sa famille sur sa maladie, les complications et sa prise en charge et s'assurer de leur soutien et de leur accompagnement.

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

L'évaluation initiale et le suivi du patient ayant une MPS sont multidisciplinaires et doivent être coordonnés par un médecin hospitalier. Ils ont lieu dans un CR ou CC dédié aux Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM), aux Maladies Lysosomales ou aux Maladies Osseuses Constitutionnelles.

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :

- Pédiatre, Neuropédiatre ou Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)

- Médecin interniste, rhumatologue, neurologue ou médecin de MPR chez les adultes.

La prise en charge symptomatique est réalisée par les spécialistes dont la compétence est nécessaire en fonction de l'atteinte clinique :

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue
- Chirurgien orthopédique
- Chirurgien viscéral
- Gastro-entérologue
- Généticien
- Hématologue
- Médecin de la douleur
- Médecin de MPR
- Médecin d'accompagnement et de soins palliatifs
- Neurochirurgien
- Neurologue
- Odontologue
- Oto-rhino-laryngologiste
- Ophtalmologue
- Pneumologue
- Psychiatre
- Radiologue
- Rhumatologue
- Stomatologue

La collaboration avec une équipe d'Hospitalisation à Domicile (HAD) est régulièrement précieuse, tant pour la réalisation des perfusions enzymatiques hebdomadaires que pour la prise en charge des différents symptômes et le soutien du patient et de sa famille, dans son lieu de vie.

D'autres soignants jouent également un rôle essentiel dans la prise en charge :

- Conseiller(e) en génétique
- Ergothérapeute
- Infirmier(e)
- Kinésithérapeute
- Neuro-psychologue

- Orthophoniste
- Ortho-prothésiste
- Psychologue
- Psychomotricien

De même, les travailleurs sociaux et les réseaux de prise en charge du handicap :

- Assistant(e) social(e)
- Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et Prestations : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP), Allocation Adulte Handicapé (AAH), Prestation de Compensation du Handicap (PCH). Réseaux de prise en charge du polyhandicap : Equipe Relais Handicap rares (ERHR).
- Structures de rééducation : Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP), Institut d'Éducation Motrice (IEM), Instituts Médico-Educatifs (IME), Services d'Education Spéciale et de Soins à domicile (Sessad), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), Centre Médico-Psychologique (CMP), Centres Médico-Psychopédagogiques (CMPP) etc.

3.3 Traitements spécifiques

Actuellement, deux thérapies spécifiques sont disponibles: la Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques (TCSH) et le Traitement Enzymatique Substitutif (TES). Le choix du traitement dépend du type de MPS, du phénotype, de l'âge et de l'état neurologique du patient.

Nous abordons ici seulement les thérapies disponibles à ce jour et validées. Les autres thérapies à l'étude ne sont pas mentionnées.

3.3.1 La Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques

Recommandations françaises de la Société francophone de greffe de moelle (SFGM) 2022.

↻ Définition

La TCSH consiste à administrer par voie intraveineuse des cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse ou sang placentaire) à un patient préalablement traité par une chimiothérapie myéloblastive. Les cellules souches injectées deviennent une source de production de l'enzyme manquante non seulement au niveau du tissu hématopoïétique, mais également au niveau du système nerveux central par le biais des cellules microgliales.

➤ **Indications**

La TCSH est recommandée pour tout patient MPS I-H le plus précocement possible (avant l'âge de 24-30 mois) et avant toute régression cognitive (après évaluation par un neuropsychologue expert).

Les autres indications (MPS I-HS, MPS II, MPS IV, MPS VI, MPS VII) sont à discuter au cas par cas, lorsque le diagnostic est précoce, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec les greffeurs, les neuropédiatres et les métaboliciens (Annexe 7).

A l'heure actuelle il n'y a pas d'indication de TSCH pour les MPS III.

➤ **Modalités**

Le conditionnement myéloablatif recommandé associe le busulfan et la fludarabine.

La sélection du donneur dépend de l'urgence de la greffe et du statut non hétérozygote du donneur. Ainsi, le donneur optimal est un donneur géno-identique non hétérozygote. En seconde intention, une Unité de Sang Placentaire (USP) 8/8 ou 7/8 est privilégiée, en raison de sa disponibilité rapide et d'un meilleur chimérisme ainsi qu'une activité enzymatique supérieure après la greffe, bien que cela entraîne un risque accru de rejet et de cytopénie auto-immune. En troisième intention, un donneur issu du fichier de donneurs volontaires avec une comptabilité 10/10 sera choisi. Dans tous les cas, il sera nécessaire d'avoir un greffon riche car dans ces pathologies non malignes le risque de rejet ou non prise de greffe est plus élevé.

➤ **Enzymothérapie péri-greffe**

L'enzymothérapie pré-greffe dès le diagnostic de MPS I-H est recommandée et permet d'améliorer la morbi-mortalité et de réduire l'atteinte ORL obstructive. Il n'y a pas de lien entre l'apparition d'anticorps anti-enzyme et la prise de greffe. En post-greffe, l'enzymothérapie est maintenue jusqu'à l'obtention d'un chimérisme complet donneur associé à la restauration d'une activité enzymatique normale/subnormale et un dosage de GAG urinaires normal (en moyenne 3 à 6 mois post-greffe).

➤ **Suivi**

Le suivi post-greffe est conjoint entre l'équipe de greffe et l'équipe référant le patient avec l'importance de CMD, le dosage enzymatique et le suivi régulier du chimérisme.

➤ **Efficacité et limites**

Cette approche thérapeutique réduit la surcharge au niveau des tissus et l'excrétion de GAG dans les urines. Elle peut stabiliser l'atteinte neurologique des patients, même si des difficultés cognitives persistent.

La morbi-mortalité est non négligeable avec des complications toxiques de la procédure et le risque de non prise. Certaines manifestations cliniques peuvent continuer à évoluer malgré la TCSH notamment au niveau squelettique, oculaire, cardiaque et parfois ORL et neurologique.

3.3.2 Le Traitement Enzymatique Substitutif (TES)

➔ Définition

Le TES consiste à apporter de façon exogène l'enzyme manquante au patient grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires au long cours.

Le TES doit être instauré dans un CR ou de CC des MHM ou des Maladies lysosomales.

➔ Indications et posologie

Plusieurs TES sont actuellement disponibles. Ces traitements ne sont pas systématiques et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre labellisé de référence ou de compétence, selon le type de MPS :

- **MPS I** : La laronidase (Aldurazyme[®]) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS I pour le traitement des symptômes non neurologiques de la maladie. La posologie recommandée est de 100 UI/kg/semaine.

- **MPS II** : L'idursulfase (Elaprase[®]) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS II. La posologie recommandée est de 0,5mg/kg/semaine.

- **MPS IV** : L'elosulfase alpha (Vimizim[®]) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS IVA. La posologie recommandée est de 2mg/kg/semaine. Son indication doit être discutée au CETMPS-GP.

- **MPS VI** : La galsulfase (Naglazyme[®]) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS VI. La posologie recommandée est de 1mg/kg/semaine.

- **MPS VII** : La vestronidase alpha (Mepsevii[®]) dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne (2019) mais son bénéfice a été jugé insuffisant à court/moyen terme pour permettre un remboursement en France actuellement. Une réévaluation sera faite après obtention de données d'efficacité complémentaires à plus long terme.

➤ Modalités de perfusion

Les perfusions initiales sont administrées en milieu hospitalier soit sur une veine périphérique soit sur une chambre implantable (en fonction de l'évaluation du rapport bénéfico-risque en cas de valvulopathie importante ou de prothèse valvulaire). L'indication de changement de la chambre implantable peut se poser selon la croissance staturale du patient et l'ancienneté du dispositif.

Les résumés des caractéristiques des produits (RCPs) en France sont accessibles sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes (Annexe 5).

➤ Efficacité et limites

- Laronidase : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée, des apnées du sommeil, de la viscéromégalie, de la myocardiopathie, de l'excrétion urinaire des GAG. Cependant, il n'y a pas d'efficacité au niveau du système nerveux central en raison de l'incapacité de l'enzyme à franchir la barrière hémato-méningée.

- Idursulfase : son efficacité a été montrée sur le test de marche de 6 minutes, la réduction du volume de la rate et du foie, la fréquence des infections respiratoires et la diminution de l'excrétion urinaire des GAG. Par contre, il n'y a pas de passage de l'enzyme à travers la barrière hémato-méningée, empêchant son action au niveau neurologique avec aggravation progressive des troubles neurologiques, du handicap mental et des troubles du comportement qui sont souvent sévères dans les formes avec atteinte neurodégénérative.

- Elosulfase alpha : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée et de l'excrétion urinaire des GAG.

- Galsulfase : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 12 minutes et de l'excrétion urinaire des GAG. Elle apporte également un bénéfice au niveau de la fonction respiratoire, mais aussi sur la croissance chez les patients pré-pubères.

- Vestronidase alpha : son bénéfice a été jugé insuffisamment documenté pour permettre un remboursement en France actuellement. Une réévaluation sera faite après obtention de données d'efficacité complémentaires.

➤ Effets indésirables et leur gestion, immunogénicité

L'administration du TES doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales, en raison du risque de réaction associée à la perfusion (RAP) parfois grave (choc anaphylactique).

Après une initiation du traitement à l'hôpital et dans certaines conditions, l'administration du TES peut se faire à domicile dans le cadre d'une HAD ou avec des prestataires de service en fonction des recommandations du PUT de chaque traitement.

Les symptômes associés aux RAP comprennent : céphalées, fièvre, érythème, flush, urticaire, prurit, oedèmes, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, malaise, hypotension ou HTA, tachycardie, choc anaphylactique, dyspnée, bronchospasme, oedème de Quincke.

Le risque de RAP peut être diminué par le recours à une prémédication avec des anti-histaminiques, corticostéroïdes, anti-thermiques et/ou nébulisations de beta2-stimulants avant la perfusion. Ce risque de RAP est majoré en cas d'épisode infectieux intercurrent notamment respiratoire, ou d'antécédent allergique, qui nécessite une évaluation clinique avant d'envisager la perfusion.

Ce risque est surtout important entre la 6ème et la 15ème perfusion, mais peut survenir après des mois ou des années de TES.

La production par les patients d'anticorps (Ac) contre l'enzyme perfusée est fréquente et peut ne pas être associée à une perte d'efficacité ou à une allergie. Le taux de ces Ac n'est pas corrélé à une altération fonctionnelle (test de marche) ou à l'excrétion urinaire des GAG. Toutefois certains Ac dits « neutralisants » peuvent diminuer le bénéfice attendu de l'enzymothérapie. Ce dosage est envisagé en cas de RAP répété ou de perte d'efficacité inattendue.

Un protocole de surveillance des perfusions d'enzymothérapie et de prévention ou traitement des effets indésirables est proposé (Annexe 6).

➤ Situations d'arrêt du TES

Dans certains cas, l'arrêt du TES doit être envisagé, notamment :

- en raison de la gravité des atteintes et/ou de la progression de l'atteinte neurologique
- lorsque les bénéfices escomptés du TES ne sont plus atteints

- lorsque le risque associé à la perfusion enzymatique devient trop élevé. Par exemple, des RAP insuffisamment contrôlées par les antihistaminiques et les corticoïdes, peuvent nécessiter l'interruption du TES.

Dans ces situations, un avis en RCP auprès du CETMPS-GP permet de prendre une décision collégiale qui peut servir d'appui à la décision dont le vécu est souvent complexe pour le patient et sa famille (Annexe 7). La collaboration avec une équipe de soins palliatifs est alors également utile, afin d'inscrire la réflexion sur la poursuite ou l'arrêt de l'enzymothérapie dans une réflexion globale sur le "juste" niveau des traitements (notamment en cas de décompensation ou de complication intercurrente menaçant le pronostic vital), dans une pesée des rapports bénéfiques/risques et bénéfiques/pénibilité, et afin d'accompagner le patient et sa famille dans cette réflexion.

3.3.3 Nouvelles thérapeutiques

Dans la MPS I (forme Hurler), un essai thérapeutique de thérapie génique *ex vivo* avec greffe de cellules souches autologues est en cours avec des résultats préliminaires prometteurs. La même approche est à l'étude pour les MPS IIA, et MPS IIIA, MPS IIIB, de même que la thérapie génique *in vivo* pour ces 2 dernières. Des essais d'enzymothérapie chimère passant la barrière BHE sont en cours pour la MPS IIA.

3.4 Thérapeutiques non spécifiques

Pour des raisons de simplicité, les PNDP citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son AMM. Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différentes atteintes d'organe.

Chez les patients adultes de petit poids, les posologies sont adaptées à la corpulence et pour les patients obèses, au poids théorique idéal (admettant un IMC normal) par rapport à la taille.

3.4.1 Traitements médicaux

- Traitement de la douleur

**Médicaments par voie générale*

- Douleurs nociceptives : d'origine ostéoarticulaire +++ : paliers classiques I, II et III (voir littérature), à adapter au poids du patient infiltrations à visée antalgique.

- Douleurs neuropathiques : antidépresseurs notamment tricycliques, anti-épileptiques notamment gabapentine.

**Traitements topiques*

Ils peuvent être utilisés chez les patients atteints de MPS et ont l'avantage de ne pas avoir d'effets indésirables systémiques. Les deux traitements utilisés sont :

- Douleurs neuropathiques : la crème à l'amitriptyline à 10% (avec Excipial hydrocrème, en préparation magistrale et à but thérapeutique, en l'absence de spécialité équivalente disponible) à appliquer 2 fois par jour sur la zone douloureuse (par exemple douleurs liées au syndrome du canal carpien chez un patient MPS non opérable).
- Douleurs musculo-squelettiques : la crème au baclofène (en préparation magistrale et à but thérapeutique) à appliquer 2 à 3 fois par jour sur la zone douloureuse.

- Traitement médicamenteux du glaucome et des autres atteintes de la chambre antérieure de l'oeil.
- Traitement anti-bronchospastique.
- Traitement de l'hyperactivité, des troubles du comportement, et de l'humeur (neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate hors AMM : avant 6 ans).
- Corticoïdes et anti-inflammatoires.
- Antiépileptiques.
- Antibiothérapie prophylactique (notamment pour l'endocardite bactérienne).
- Antibiothérapie curative.
- Traitements des troubles du transit intestinal et du reflux gastro-oesophagien (RGO).
- Traitement des troubles du sommeil.
- Traitements odontologiques, orthodontiques.
- Traitements ORL.
- Traitements anti-arythmique, anti-hypertenseur et de l'insuffisance cardiaque.

- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal en ajoutant les vaccinations antigrippe et antipneumocoque.
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines, selon l'évaluation nutritionnelle.
- Traitements spécifiques liés à la greffe.
- Traitements hormonaux.
- Autres.

3.4.2 Traitements chirurgicaux

❖ Anesthésie

Il existe de nombreuses problématiques liées à l'anesthésie générale chez les patients atteints de MPS. Elles sont liées d'une part à la gestion des voies aériennes supérieures (macroglossie, amygdales et adénoïdes volumineuses, ouverture buccale limitée entraînant des difficultés de ventilation au masque) et d'autre part à la gestion des voies aériennes inférieures (rétrécissement diffus de l'arbre trachéobronchique, sténoses et tortuosités trachéales et trachéomalacie).

L'installation des patients lors d'une chirurgie est cruciale et la mobilisation du rachis cervical en rotation et en flexion/extension doit être très prudente du fait du risque de compression médullaire liée à la sténose cervicale haute, à la possible instabilité C1/C2 et à l'hypoplasie de l'odontoïde.

Les chirurgies nécessitant un décubitus ventral (charnière cervico-occipitale, ou du rachis) exposent les patients à une compression abdominale, à une limitation de l'ampliation thoracique, à un risque de compression de la veine cave inférieure et au risque de déplacement de la sonde qui doit être positionnée sous une éventuelle sténose. Les complications péri-anesthésiques sont beaucoup plus élevées chez les patients MPS avec au moins un événement périopératoire chez 25 % des patients (gestion des voies aériennes supérieures avec obstruction, laryngospasme, stridor, réintubation..., problèmes respiratoires et de ventilation, et plus rarement problèmes cardio-circulatoires). Les sténoses trachéales sont un risque majeur de complications d'intubation et de ventilation des patients MPS.

Ces complications sont plus fréquentes chez les patients MPS sans TS (enzymothérapie ou greffe de moelle osseuse) que chez ceux avec TS. Ces risques se majorent significativement avec l'âge du patient. Les patients MPS adultes sont beaucoup plus difficiles à intuber que

les patients MPS enfants. Les patients MPS I et MPS II sont plus à risque d'évènements péri-opératoires que les MPS III.

Le choix de la technique de gestion des voies aériennes est crucial dans la survenue d'évènement indésirable anesthésique, plusieurs études montrant que la laryngoscopie directe est plus à risque que la laryngoscopie indirecte. La technique la moins risquée et associée au moindre taux de conversion est la fibroscopie avec utilisation d'un masque laryngé. Pour les patients MPS, il est recommandé de privilégier une technique d'intubation indirecte et d'éviter les essais multiples de laryngoscopie directe qui favorisent l'inflammation. L'extubation peut être difficile : après l'extubation, le patient doit être surveillé en soins intensifs, car il existe un risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'œdème pulmonaire, laryngé ou lingual, y compris à distance de l'extubation.

La trachéotomie en urgence est parfois nécessaire chez certains patients MPS sévères avec obstruction aiguë et détresse respiratoire, mais est associée à de nombreux problèmes liés d'une part à la morphologie des patients (cou court) et d'autre part, au risque de sténose secondaire liée aux sécrétions et aux dépôts de GAG entraînant des granulomes et des difficultés de décannulation. Le stent trachéal a déjà été essayé en cas de sténose trachéale très serrée mais il existe un risque de déplacement et de granulome inflammatoire avec sténose. Cette technique reste à discuter au cas par cas.

L'évaluation pré-anesthésique des patients MPS enfants et adultes est indispensable et reste un enjeu majeur. Au vu de la littérature et de notre expérience, il apparaît qu'une check list préopératoire doit être remplie avant toute anesthésie générale. Les examens recommandés sont :

- Une évaluation ORL avec nasofibroscopie (nécessité d'un geste chirurgical ORL ou d'une endoscopie laryngo-trachéo-bronchique à l'état vigile).
- Une évaluation anesthésique (score de Mallampati, ouverture buccale, distance thyro-mentonnaire, mobilité du rachis cervical et abords veineux).
- Un scanner de trachée (rétrécissement, tortuosité trachéale).
- Une polysomnographie ou une polygraphie à la recherche d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.
- Une échographie cardiaque datant de moins de 1 an (recherche d'une dysfonction cardiaque, d'une valvulopathie avec insuffisance aortique ou mitrale).
- Si possible une IRM médullaire cervico-thoraco-lombaire (recherche d'une sténose ou instabilité cervicale) avec avis neurochirurgical.

Un protocole d'urgence a été rédigé par le groupe CETMPS-GP et en lien avec la filière des maladies métaboliques (G2M) (Annexe 8)

Le recours à une anesthésie générale chez un patient MPS doit être questionné :

- Quel est l'objectif de cette anesthésie générale (pour un examen de suivi chez un enfant agité, ou pour une chirurgie nécessaire) ?
- Est-ce pour une chirurgie urgente ou non urgente ?
- Peut-on regrouper plusieurs chirurgies ou gestes et éviter ainsi plusieurs anesthésies générales à risque, sans trop allonger la durée de l'anesthésie ?
- Existe-t-il d'autres alternatives à l'anesthésie générale (anesthésies loco-régionales pour un canal carpien par exemple, gestes sous sédation à l'état vigile pour des soins dentaires)?
- La mise en place d'un abord veineux de longue durée est-elle nécessaire en prévision d'une chirurgie et/ou enzymothérapie/bilan

Il faut toujours informer le patient et ses aidants/parents des risques de l'anesthésie générale y compris de la possibilité d'échec d'extubation. L'équipe de soins palliatifs peut utilement être associée à cette réflexion et à ce dialogue.

Une RCP (anesthésistes, métaboliciens, neurologues, ORL, réanimateurs, neurochirurgiens, pneumologues, médecin de soins palliatifs...) est nécessaire avant toute anesthésie générale programmée. A l'arrivée à l'adolescence, une telle RCP devrait être envisagée pour anticiper toute situation d'urgence chirurgicale.

Toute chirurgie programmée devrait se faire par une équipe expérimentée dans un CR en présence d'un anesthésiste et d'un ORL ayant l'expérience de ces patients.

❖ **ORL**

- Adénoïdectomie.
- Amygdalectomie.
- Drains transtympaniques.
- Tympanoplastie.
- Trachéotomie.

❖ **Ophtalmologique**

- Greffe de cornée.
- Traitement chirurgical du glaucome.
- Traitement de la cataracte.

❖ **Odontologique**

- Soins dentaires et extractions si nécessaire dans le cadre de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse.
- Traitement chirurgical de kystes folliculaires.
- Traitement chirurgical des limitations de l'ouverture buccale.

❖ **Neurochirurgicale**

- Dérivation pour hydrocéphalie.
- Décompression médullaire et arthrodèse.

❖ **Orthopédique**

- Décompression du nerf médian, parfois du nerf ulnaire.
- Chirurgie de la main (doigts à ressaut).
- Chirurgie du rachis (cyphoscoliose thoraco-lombaire, sténose et/ou instabilité cervicale).
- Chirurgie de la hanche, y compris arthroplasties prothétiques sur mesure.
- Chirurgie du genu valgum.
- Chirurgie des pieds (hallux valgus).

❖ **Viscérale**

- Cure de hernie inguinale, ombilicale.
- Gastrostomie.
- Cathéter central si besoin.

3.4.3 Autres traitements

- MPR.
- Kinésithérapie motrice et respiratoire.
- Suivi psychologique.
- Orthophonie : troubles du langage oral et/ou écrit, rééducation bucco-faciale.
- Psychomotricité.
- Ergothérapie.
- Correction auditive: appareillage auditif éventuellement complété par de la rééducation orthophonique.
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire ; nécessité d'une paire avec des verres normaux et d'une paire avec des verres teintés du fait de la photophobie liée aux opacités cornéennes ; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants.

- Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité.
- Ventilation mécanique, oxygénothérapie, aspiration des mucosités.
- Alimentation entérale.
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets, etc.
- Brosses à dents spécifiques, traitement orthodontique.
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap.

3.5 Informations aux patients

L'information doit porter sur :

- La connaissance de la maladie, ses symptômes, son évolution, les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation : des explications claires sur la MPS sont fournies au patient et à ses parents s'il s'agit d'un enfant.
- Les thérapeutiques prescrites, leurs modalités d'administration les effets indésirables possibles du(des) traitement(s), et l'évaluation régulière de leur efficacité.
- L'anticipation nécessaire de plusieurs semaines ou mois des départs en vacances, des voyages professionnels à l'étranger (stage, études), afin d'adapter en particulier le traitement enzymatique substitutif.
- La planification et les résultats des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles.
- L'existence de la MDPH.
- La nécessaire observance tout au long du traitement (motivation) et le suivi évolutif annuel.
- La proposition systématique d'une consultation de génétique, y compris pour la famille élargie si besoin, afin d'expliquer le mode de transmission de la maladie, le risque d'être porteur ainsi que les conséquences pour la descendance et les modalités de l'information de la parentèle.
- L'intérêt des vaccinations (antigrippale, antipneumococcique notamment).
- La nécessité d'un suivi particulier en cas de grossesse.
- La coordination de la prise en charge avec les médecins libéraux et les personnels paramédicaux de ville.
- Les associations de patients (Vaincre les Maladies Lysosomales - VML), les sites institutionnels et Orphanet (annexe 11).

4. SUIVI

4.1 Objectifs et moyens

Le suivi évolutif est indispensable pour prévenir les complications, les anticiper et les prendre en charge. Il permet aussi de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie ou l'évolution sous TS.

- **Approche multidisciplinaire** : elle est nécessaire du fait de la multiplicité des atteintes dans les MPS. Elle peut se faire lors de consultations dédiées spécifiques ou en hôpital de jour regroupant consultations spécialisées et examens complémentaires.

Le rythme du suivi est d'une à deux fois par an, variable selon le patient, sa maladie et le stade évolutif. D'où l'importance du pédiatre ou du spécialiste adulte comme coordonnateur et d'une équipe référente, garants du « savoir partagé » actualisé à tout moment. Ces consultations constituent également le lieu privilégié pour évaluer les possibilités de proposer un essai thérapeutique au patient.

- Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), **l'éducation thérapeutique du patient (ETP)** vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle comprend des activités organisées, y compris des activités psychosociales, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci vise à les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une ETP.

Le **programme d'ETP Enzy-moi** (Annexe 9) est un programme destiné aux patients de plus de 12 ans et/ou aux accompagnants de patients de tout âge, atteints d'une maladie lysosomale traitée ou non par enzymothérapie substitutive intra-veineuse.

Il propose jusqu'à 10 ateliers qui peuvent être dispensés en distanciel grâce à une plateforme spécialisée dans l'e-ETP. Certains ateliers sont disponibles également en présentiel.

L'objectif de ce programme est de mieux connaître la pathologie lysosomale, afin d'appréhender au mieux les objectifs de traitement par enzymothérapie, les effets attendus, les possibilités de lieux de traitement, et d'être acteur des conditions de surveillance et d'administration de son traitement.

L'inscription peut se faire par le patient lui-même ou par son médecin référent avec un formulaire d'inscription disponible sur le site internet de la filière G2M, www.filiere-g2m.fr, dans la rubrique « Education Thérapeutique du Patient ».

Après inscription du patient, un bilan éducatif partagé est réalisé par un des membres de l'équipe dispensatrice du programme; le patient est alors inscrit aux différents ateliers en fonction de ses besoins.

4.2 Rythme et contenu des consultations

4.2.1 Examen clinique

La consultation de suivi est identique à celle réalisée lors de l'évaluation initiale. Elle sert à dépister les complications liées à la maladie et celles liées au traitement et fait appel à une équipe multidisciplinaire.

En l'absence de complications et de TS, une consultation annuelle est recommandée.

En cas de TS, les consultations auront lieu tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois à 1 an, selon l'évolution.

Au cours des consultations, il est important d'évaluer la qualité de vie des patients et leurs plaintes douloureuses par des échelles dédiées.

4.2.2 Examens complémentaires

Les différents examens sont à faire lors du bilan initial pour évaluer la sévérité de la maladie. Par la suite, leur planification et le rythme sont résumés dans le tableau ci-dessous : ceux-ci varient en fonction du type de MPS ; la plupart sont effectués de façon systématique, mais doivent être rapprochés en fonction de l'examen clinique guidé par les plaintes fonctionnelles du patient mais également lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée.

Les recommandations varient selon les pays. A la lumière de la littérature, nous proposons les examens suivants en fonction du type de MPS et d'un éventuel TS :

Examens	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV-A	MPS VI	MPS VII
GAG urinaires	Si traité : /6 mois la première année, puis /an	Si traité : /6 mois la première année, puis /an		Si traité : /6 mois la première année, puis /an	Si traité : /6 mois la première année, puis /an	
Biologie standard**	/6 mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable	/6 mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable		Si effet indésirable lié à la perfusion	Si effet indésirable lié à la perfusion	
Radiographie du thorax	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central
Scanner des voies aériennes y compris étude spécifique de l'arbre trachéo-bronchique***	Avant toute intervention chirurgicale sur avis de l'anesthésiste et/ou de l'ORL	Avant toute intervention chirurgicale sur avis de l'anesthésiste et/ou de l'ORL	Avant toute intervention chirurgicale sur avis de l'anesthésiste et/ou de l'ORL	Avant toute intervention chirurgicale sur avis de l'anesthésiste et/ou de l'ORL	Avant toute intervention chirurgicale sur avis de l'anesthésiste et/ou de l'ORL	Avant toute intervention chirurgicale sur avis de l'anesthésiste et/ou de l'ORL
Radiographies osseuses (EOS recommandée)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)
IRM cérébrale	Si signe d'appel					
IRM médullaire +/- PES	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques *	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques		Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
ENMG - VCN	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques		Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
ECG +/- Holter Echographie cardiaque	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques
EFR, spirométrie, TLCO, GDS	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel		Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Polysomnographie ou polygraphie	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Examen spécifique ophtalmologique	Tous les ans	Tous les ans	Selon coopération	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Audiométrie ou PEA	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Selon orientation clinique	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans
Test de marche de 6'	Tous les ans sous TS Selon coopération	Tous les ans sous TS Selon coopération		Tous les ans sous TS	Tous les ans sous TS	Tous les ans sous TS Selon coopération
Examen dentaire	Tous les ans					

*Si une anesthésie générale est nécessaire pour réaliser l'IRM, il faut peser le rapport bénéfice/risque.

** N'inclut pas la surveillance spécifique liée au traitement par greffe. Si patient greffé, surveillance fréquente après greffe puis une fois par an, du chimérisme et de la mesure de l'activité enzymatique

En cas de RAP et après contact auprès du laboratoire industriel commercialisant l'enzyme : dosage des Ac anti enzyme.

*** A envisager par l'équipe adulte lors de la transition enfant-adulte et selon la situation clinique et les possibilités de réalisation

5. COHORTE MALADIES RARES DEDIEES AUX MPS (RADICO-MPS)

Dans le cadre du programme national d'établissement de cohortes pour les maladies rares (Rare Disease Cohort), une cohorte de suivi de toutes les MPS est mise en place. Elle a pour but de mieux connaître l'épidémiologie et l'histoire naturelle des MPS, de décrire les bénéfices des traitements spécifiques, de collecter des données socio-économiques, afin d'améliorer la prise en charge et l'organisation des soins pour les patients atteints de MPS sur tout le territoire français.

La cohorte RaDiCo-MPS a pour promoteur l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

Le comité scientifique est constitué de représentants des CR et de CC des MHM, du CRML, du Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (CRMOC), de l'Association VML et de l'équipe RaDiCo.

Proposer au patient de participer à cette cohorte est une des actions qui répond au Plan Maladies Rares et améliore les connaissances sur ces maladies et leur prise en charge. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ou de ses représentants légaux (www.radico.fr).

6. PRISE EN CHARGE SOCIALE DU HANDICAP

6.1 Aides financières et sociales

6.1.1 Par la sécurité sociale

Les patients atteints de MPS bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec une prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la pathologie au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD 17). Il reste nécessaire que le patient bénéficie d'une couverture santé de base (PUMa, CSS, AME...) ainsi que d'une complémentaire santé car le forfait journalier ou les spécialités (comme les hôpitaux de jour) ne sont pas couverts à 100%. Selon les ressources familiales, des aides financières peuvent être attribuées pour financer une mutuelle par exemple la complémentaire santé solidaire (CSS).

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge sous condition d'avoir déposé, en amont des rendez-vous (sauf situation d'urgence), une demande d'entente préalable sur laquelle figure expressément le cachet du CR/CC. La sécurité sociale doit avoir notifié son acceptation. Le

centre de référence/compétence doit être celui le plus proche du domicile du patient, sous risque de refus et nécessité de fournir une justification lors du recours.

6.1.2 Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF)

Les parents de patients mineurs peuvent bénéficier d'un paiement de 5 jours de travail pour annonce de forme grave des affections neurologiques.

Ceux qui doivent adapter leur vie professionnelle à la prise en charge médicale de l'enfant peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absence (CPP) qui pourra être indemnisée par des AJPP sur demande auprès de la CAF, appuyée par un certificat médical : ce dispositif est souple, peut être utilisé par ½ journée selon les besoins, sur une période ouverte maximale à 3 ans (renouvelable en cas de soins contraignants toujours nécessaires). Durant cette période, le parent a le droit à 310 jours d'absence, en ne dépassant pas 22 jours par mois. Les indemnités de l'AJPP ne sont pas cumulables avec certaines autres prestations.

Les congés du proche aidant (CPA) permettent aux salariés de bénéficier, sous certaines conditions, d'une indemnisation (AJPA) pour compenser une partie de la perte de salaire en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient atteint de MPS (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Ce dispositif est également accessible à d'autres catégories de personnes ayant une rémunération (demandeurs d'emploi indemnisés, travailleurs indépendants, personne en formation professionnelle rémunérée...). Sa durée maximale est de 3 mois (66 jours ou 132 demi-journées), fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

6.1.3 Par la MDPH

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l' AEEH, ou par l'AAH, qui peuvent être complétées par de la PCH, en fonction du degré de handicap. Il est primordial pour le patient que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la lourdeur de ces maladies rares.

Lorsque le taux d'incapacité du malade est égal ou supérieur à 80%, une carte mobilité inclusion (CMI) option invalidité peut être attribuée par la MDPH sur demande. Plusieurs avantages sont liés à cette carte : gratuité des transports pour l'accompagnant, exonération partielle des cotisations patronales aides à domicile, avantages fiscaux... Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également demander à bénéficier d'une CMI option stationnement.

Les aides humaines, les aménagements du domicile, du véhicule, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du

dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations,...).

Pour les adultes, lorsque la maladie rend plus difficile les conditions de travail, il peut être important de faire une demande de Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH). Cela permet d'obtenir un aménagement de poste, ce que ne permet pas la CMI invalidité.

6.2 Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de MPS est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH). A côté du PPS, l'enfant atteint de MPS doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

Selon le degré de handicap et les difficultés rencontrées par l'enfant malade, sa scolarisation dans un établissement ordinaire peut nécessiter des adaptations. Différentes possibilités d'appui à la scolarité en milieu ordinaire sont possibles (PPRE, PPS, PAI, PAP...). Selon les possibilités, il peut y avoir un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), un emploi du temps adapté, du matériel adapté, un tiers temps pour les examens, le passage d'une infirmière pour donner des traitements...

Dans certaines situations, avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap peut se faire en lien avec le CAMSP de proximité, sans orientation par la MDPH préalable. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant. A tout âge, le patient peut aussi bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale (IME, IEM) ou un établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés (EEAP) dans lequel une scolarisation ou une éducation adaptée pourra être mise en place. Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH pour la majeure partie. Il est nécessaire d'anticiper les demandes car les délais d'attente dans leur traitement sont généralement longs (plusieurs mois).

6.3 Vie professionnelle

Les patients atteints de MPS avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en Etablissement et Service d'Aide par le Travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

Pour les adultes qui ne peuvent pas être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

6.4 Recours aux associations de patients

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'associations de patients (information disponible notamment via la filière de soin G2M ou Orphanet). Ils peuvent y trouver soutien et informations. Les associations ayant des certifications peuvent rassurer sur la transparence et les bonnes pratiques de leur gouvernance.

L'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), reconnue d'utilité publique, accueille toutes les personnes concernées par une maladie de surcharge lysosomale.

Il existe aussi une association internationale, la MPS-Society pour les mucopolysaccharidoses et maladies proches.

7. SITUATIONS PARTICULIERES

7.1 Transition enfant-adulte

Avec les progrès de la prise en charge, de plus en plus d'enfants atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant la transition de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

La transition des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de MPS doit être anticipée, organisée et prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes est essentielle.

Les modalités de cette transition peuvent comporter une 1ère consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte, au cours de laquelle est transmis

un document de synthèse final du pédiatre au médecin adulte et peuvent être définies les modalités de suivi à venir en milieu adulte.

Les points suivants sont abordés :

- La réalisation d'un bilan global en milieu adulte. Ce bilan n'est pas différent de celui proposé en pédiatrie. Néanmoins, on attire l'attention sur les fréquentes manifestations laryngo-trachéales (malacie, sténose, compression) parfois pauci- voire asymptomatiques au repos dont le dépistage est primordial avant toute intubation chez l'adulte. Il est classique de proposer la réalisation d'un scanner cervico-thoracique avec étude spécifique de la trachée ainsi que des EFR avec mesures inspiratoires (VIMS et sniff test) lors de la transition enfant-adulte.
- Une évaluation de la charnière cervicale est également indispensable avant tout projet d'intubation, le risque de compression médullaire existe chez quasiment tous les types de MPS et persiste à l'âge adulte indépendamment de tout TS. Le mécanisme peut faire intervenir une hypoplasie de l'odontoïde, une hypertrophie des ligaments postérieurs ou des méninges, une discopathie.
- Il est également indispensable de réaliser régulièrement un suivi cardiologique, au moins annuellement, afin de dépister une éventuelle valvulopathie qui peut être totalement isolée, une dilatation du tronc aortique et d'éventuels troubles du rythme. Une apnée du sommeil sera régulièrement dépistée ou contrôlée notamment en présence d'une HTA.
- Les autres manifestations de la maladie, ophtalmologiques (opacités cornéennes, glaucome, rétinopathie), ORL (hypoacousie/surdité), apnées du sommeil, neurologiques périphériques (radiculopathie ; syndrome du canal carpien) seront surveillées régulièrement.
- La transition correspond au changement des différents interlocuteurs : la transition comprend à la fois le passage de relais du pédiatre au médecin d'adulte référent mais également celui de la plupart des autres intervenants médicaux spécialistes d'organes (incluant les médecins greffeurs si le patient a été greffé) et paramédicaux, ainsi que le relais de l'équipe de soins palliatifs pédiatriques vers l'équipe de soins palliatifs adulte.
- Il faudra préciser les modalités de poursuite du traitement quand il y a lieu : changement d'hôpital de jour, HAD, domicile avec infirmière libérale etc.
- Une information concernant les risques anesthésiques est transmise au patient/ses aidants afin de pouvoir anticiper au mieux tout geste anesthésique ou réanimatoire. Avant une anesthésie, un contact avec l'équipe référente du patient est encouragée.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

L'intérêt des filières de santé pour les maladies rares est d'établir un réseau, une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs autour de la sécurité médicale, l'autonomisation et la socialisation des jeunes adultes. (Annexe 10).

7.2 Fertilité et grossesse

Il y a peu de données dans la littérature concernant la grossesse et la fertilité et chez les patients atteints de MPS.

Les patients traités par TCSH ont reçu au préalable une chimiothérapie myéloablative (busulfan) avec un risque élevé d'altération de leur fertilité. Il est recommandé de proposer une préservation de la fertilité en prégreffe (Cryoconservation ovarienne ou de pulpe testiculaire). Des grossesses ont été rapportées chez des femmes atteintes d'une forme modérée de MPS I, MPS IV et MPS VI qui ont pu mener leur grossesse à terme. Cependant, les modifications physiologiques de la grossesse peuvent être plus ou moins bien supportées en fonction des patientes (augmentation du débit cardiaque, prise de poids...).

Une consultation pré-conceptionnelle doit être proposée à toute patiente porteuse d'une MPS en âge de procréer qui se pose la question d'une éventuelle grossesse. Celle-ci doit être idéalement réalisée avec un médecin spécialiste de la MPS et un obstétricien qui connaît les spécificités de ces pathologies : elle permet de faire le point sur la MPS, organiser si besoin un bilan cardio-vasculaire et une imagerie complémentaire, adapter les traitements, y compris les antalgiques, réaliser un conseil génétique, discuter des risques de la grossesse pour la mère et l'enfant en fonction de la sévérité des atteintes en lien avec la MPS, des modalités d'accouchement et de l'organisation à mettre en place pour une arrivée éventuelle d'un enfant. Un accouchement par césarienne sera le plus souvent recommandé. La période du post-partum nécessite également une surveillance renforcée.

Dans certains cas, une grossesse sera déconseillée en raison des risques importants de complications sévères pour la patiente.

En cas de grossesse, le lieu optimal de suivi et d'accouchement sera choisi en fonction de la symptomatologie de la patiente et du potentiel risque de prématurité. Cependant, le type de maternité sera choisi en privilégiant le suivi maternel et les compétences de l'obstétricien en termes de MPS. La consultation d'anesthésie doit avoir lieu tôt dans la grossesse et les difficultés d'intubation doivent être évaluées.

Il existe très peu de données sur le traitement par TES pendant la grossesse mais elles sont rassurantes. Si possible le traitement sera interrompu au premier trimestre et repris si la symptomatologie maternelle le nécessite. Le passage dans le lait est très faible mais l'allaitement ne sera pas recommandé si la patiente est à risque d'ostéoporose.

Une contraception orale par oestroprogestatif ou par stérilet est possible et à discuter au cas par cas.

7.3 Soins de support, soins palliatifs, accompagnement de fin de vie

Les soins palliatifs ne se résument ainsi pas à la prise en charge de la fin de vie. Une démarche palliative, indiquée par la vulnérabilité et l'incertitude propres à certaines situations cliniques, peut être intégrée précocement, concomitamment de la mise en oeuvre d'un TS ou d'un essai thérapeutique.

Elle vise l'amélioration de la qualité de vie du patient et son accompagnement, ainsi que le soutien de ses proches, parents/aidants, dans la mise en oeuvre d'un projet de soins, centré sur le patient, et respectueux du projet de vie défini par lui, lorsque c'est possible, et par sa famille.

Les questions du lieu de vie – retour ou maintien au domicile, ou prise en charge institutionnelle – et du répit sont des enjeux essentiels.

La rencontre avec les professionnels de l'équipe de soins palliatifs peut se faire au moment du diagnostic ou lors d'un moment "charnière" : apparition d'un symptôme d'inconfort, interrogation quant à un geste chirurgical, quant à la poursuite de l'enzymothérapie, sur le niveau de traitements lors d'une décompensation ou d'une complication intercurrente, dégradation de l'état général, épuisement familial, etc.

Avec les progrès de la prise en charge et des thérapeutiques, le décès survient actuellement plus souvent à l'âge adulte qu'à l'âge pédiatrique. La question des modalités de prise en charge des épisodes de décompensation ou de complication menaçant le pronostic vital, parfois sujets d'inquiétude majeure pour les patients et/ou leurs familles, peut être abordée avec eux, dans le respect de leur temporalité, en fonction de l'état clinique du patient. Il convient parfois d'accompagner le patient adulte dans la rédaction de directives anticipées.

La recherche de la qualité de vie du patient, les principes de bienfaisance, de non-malfaisance, et de respect de l'autonomie du patient, doivent guider les décisions thérapeutiques, afin d'éviter tant l'obstination déraisonnable que la perte de chance.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leur enfant malade lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

Une attention particulière sera portée aux proches d'un patient qui décèderait pour les aider dans leur deuil: en mobilisant les différentes ressources, professionnelles, institutionnelles, libérales, associatives.

8. ANNEXES

Annexe 1. Rédacteurs et relecteurs du PNDS

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Coordonnateur

Dr Bénédicte HERON (Neuropédiatre - CR Maladies Lysosomales - Hôpital Trousseau - Paris).

Rédacteurs

Dr Anaïs BRASSIER (Pédiatre - CR Maladies Lysosomales - Hôpital Necker Enfants Malades - Paris).

Dr Catherine CAILLAUD (Génétiicien - Hôpital Necker Enfants Malades - Paris).

Dr Roseline FROISSART (Biologiste - Hospices Civils de Lyon).

Mme Delphine GENEVAZ (Responsable Scientifique Association VML)

Dr Anne-Sophie GUEMANN (Pédiatre - CR Maladies Héréditaires du Métabolisme - Hôpital Jeanne de Flandres – Lille).

Dr Wladimir MAUHIN (Interniste - CR Maladies Lysosomales - Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, Paris).

Dr Yann NADJAR (Neurologue - CR Maladies Lysosomales - Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris).

Dr Samia PICHARD (Pédiatre - CR Maladies Lysosomales - Hôpital Necker Enfants Malades - Paris).

Relecteurs

Pr Soumeya BEKRI (Biologiste - CHRU de Rouen).

Pr Alexandra BENACHI (Gynécologue-obstétricien – CHU Antoine Béclère – Clamart)

Dr Juliette DELFORGE (Interniste - Hôpital Louis Mourier - Colombes).

Dr Alain FOUILHOUX (Pédiatre - Hospices Civils de Lyon).

Dr Martine GABOLDE (Equipe mobile pédiatrique de Soins Palliatifs, Accompagnement, Soins de Support - Hôpital Trousseau - Paris).

Pr Pierre JOURNEAU (Chirurgien Orthopédiste pédiatre -Hospices Civils de Lyon).

Dr Charlotte JUBERT (Pédiatre - CHU de Bordeaux).

Dr Eugénie KOUMAKIS (Rhumatologue - Hôpital Cochin - Paris).

Dr Fabien LABOMBARDA (Cardiologue - CHU de Caen).

Pr Thierry LEVADE (Médecin - Biochimie et biologie moléculaire - CHU de Toulouse).

Dr Briac THIERRY (chirurgien ORL Pédiatre - Hôpital Necker Enfants Malades - Paris).

Dr Estelle VERGNAUD (Unité d'anesthésie pédiatrique - Hôpital Necker - Paris).

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Annexe 2. Centres de référence et compétence, Associations de patients

La filière de santé maladies rares G2M - Maladies Héréditaires du Métabolisme - a été labellisée en Février 2014, dans le cadre du 2ème plan National Maladies Rares, puis re-labellisée en Juillet 2019 dans le cadre du 3ème plan National Maladies Rares. Son animation est actuellement confiée au professeur Pascale De Lonlay.

L'arrêté portant sur la labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares est paru au Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2023/24 du 29 décembre 2023 (sante.gouv.fr) (*à partir de la page 287*).

- **Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)**

Centre Coordonnateur

Bénédicte HERON : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ - HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU (AP-HP).

Centres Constitutifs

Dr Anaïs BRASSIER : PARIS - GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (AP-HP).

Dr Agnès LEFORT : CLICHY - GHU NORD - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL BEAUJON (AP-HP).

Dr Olivier LIDOVE : PARIS - GROUPE HOSPITALIER DIACONESSES CROIX SAINT SIMON.

Dr Yann NADJAR : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE (AP-HP).

Dr Stéphanie TORRE : ROUEN - CHU DE ROUEN.

Pr Dominique GERMAIN : GARCHES - GHU UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, HÔPITAL RAYMOND POINCARÉ (AP-HP) (*maladie de Fabry*).

Centres de Compétence

Dr Bérengère CADOR : RENNES - CHU DE RENNES.

Dr Francis GACHES : AUCH, CENTRE HOSPITALIER GENERAL.

Dr Agathe MASSEAU : NANTES - CHU DE NANTES.

Pr Didier LACOMBE : BORDEAUX - CHU DE BORDEAUX (*maladie de Fabry*).

Pr Moglie LE QUINTREC : MONTPELLIER - CHU DE MONTPELLIER (*maladie de Fabry*).

Pr Karine NGUYEN : MARSEILLE - HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM) (*maladie de Fabry*).

Pr Grégory PUGNET : TOULOUSE - CHU DE TOULOUSE (*maladie de Fabry*).

- **Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme (CR-MHM)**

Centre Coordonnateur

Pr Brigitte CHABROL : MARSEILLE – HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM).

Centres Constitutifs

Pr Pascale de LONLAY : PARIS CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (AP-HP).

Dr Dries DOBBELAERE : LILLE – CHU DE LILLE.

Pr François FEILLET : NANCY – CHRU DE NANCY.

Dr Magali GORCE : TOULOUSE – CHU DE TOULOUSE.

Dr Nathalie GUFFON-FOUILHOUX : LYON – HOSPICES CIVILS DE LYON.

Pr François LABARTHE : TOURS – CHU DE TOURS.

Dr Fanny MOCHEL: PARIS - SORBONNE UNIVERSITÉ, PITIÉ SALPÊTRIÈRE (AP-HP).

Dr Caroline SEVIN: KREMLIN BICETRE–UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, BICÊTRE (AP-HP).

Centres de Compétence

Dr Marie-Thérèse ABI-WARDE : STRASBOURG – HU DE STRASBOURG.
Dr Cécilia ALTUZARRA : BESANÇON – CHU DE BESANCON.
Dr Alina ARION : CAEN – CHU DE CAEN.
Dr Magalie BARTH : ANGERS – CHU d'ANGERS.
Dr Nathalie BEDNAREK : REIMS – CHU DE REIMS.
Pr Marc BERGER : CLERMONT-FERRAND – CHU DE CLERMONT FERRAND.
Dr Gérard BESSON : GRENOBLE – CHU DE GRENOBLE.
Dr Léna DAMAJ : RENNES – CHU DE RENNES.
Pr Claire GAY : SAINT-ETIENNE – CHU DE SAINT-ETIENNE.
Pr Frédéric HUET : DIJON – CHU DE DIJON.
Dr Delphine LAMIREAU : BORDEAUX – CHU DE BORDEAUX.
Dr Cécile LAROCHE : LIMOGES – CHU DE LIMOGES.
Dr Gwenaël LE GUYADER : POITIERS – CHU DE POITIERS.
Dr Gilles MORIN : AMIENS – CHU d'AMIENS.
Dr Christian RICHELME : NICE – HÔPITAUX PÉDIATRIQUES, CHU LENVAL.
Dr Agathe ROUBERTIE : MONTPELLIER – CHU DE MONTPELLIER.
Dr Elise SACAZE : BREST – CHRU DE BREST.
Dr Gaëtan SAUVETRE : ROUEN – CHU de ROUEN.

- **Associations de patients**

Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)

2 Ter Avenue de France, 91300 Massy

Tél : 01 69 75 40 30

<https://www.vml-asso.org>

Association internationale pour les mucopolysaccharidoses

MPS Society

<https://www.mpssociety.org>

Annexe 3. Carte d'urgence

Que sont les cartes d'urgence ?

Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).

Mises en place dans le cadre du 1er Plan National Maladies Rares (PNMR 2005-2008) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en partenariat avec les filières de santé maladies rares, elles sont personnelles et soumises au secret médical. Leur format est celui d'une « carte de crédit ». Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le Ministère de la Santé.

Les cartes d'urgence ne concernent pas toutes les maladies rares, la décision d'en créer une dépend réellement de son utilité. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'association de patients.

Qui les délivre ? Les cartes sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en charge et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares. Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande.

Si vous êtes médecin généraliste, rapprochez-vous du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous.

Quelles informations dans ces cartes ? Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, et synthétisent les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.

La carte renseigne :

- Les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence
- les coordonnées du/des médecin(s);
- les coordonnées du centre qui suit le patient;
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence;
- les sites et liens d'information utiles.

Chaque carte d'urgence est élaborée par un groupe de travail composé de **professionnels de centres de référence, de compétence et de représentants d'associations de patients.**

Leur format type « carte vitale » permet de les conserver dans le portefeuille ou porte-cartes du patient. Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir l'utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ
Mme / M. : Tél. :
Médecin traitant : Tél. :
Spécialiste traitant : Tél. :

EN CAS D'URGENCE, APPELER LE CENTRE DE SUIVI :
Ville : Hôpital :
Médecin référent : Tél. :

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Maladies rares
Ministère de la Santé
Filière nationale de soins

orphanet

Informations spécifiques à la pathologie

Nom de la maladie :
Signes évocateurs de décompensation :
-
-
-
Prise en charge spécifique en situation de stress :
(anesthésie, fièvre, jeun, vomissements...): oui / non

Informations spécifiques à la pathologie

Régime diététique spécifique : oui / non
Traitements :
Médicaments contre-indiqués :
Informations particulières :

Carte disponible sur le site de la filière G2M : [Urgences \(filiere-g2m.fr\)](http://urgences(filiere-g2m.fr)

Annexe 4. Laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR)

Laboratoire	Contacts	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge Hospices Civils de Lyon Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 Bron Cedex</p>	<p>Dr Roseline FROISSART Dr Magali PETTAZZONI Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 E-mail: roseline.froissart@chu-lyon.fr magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</p>	<p>Mucopolysaccharides urinaires</p> <p>Activités enzymatiques : α-L-iduronidase (MPS I), iduronate sulfatase (MPS II), héparane sulfamidase (MPS IIIA), α-N-acétylglucosaminidase (MPS IIIB), acétyl-CoA-glucosaminide-N-acétyltransférase (MPS IIIC), α-N-acétylglucosamine-6-sulfatase (MPS IIID), galactose-6-sulfatase (MPS IVA), β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VI), β-glucuronidase (MPS VII)</p> <p>Séquençage génétique : gènes <i>IDUA</i>, <i>IDS</i>, <i>SGSH</i>, <i>NAGLU</i>, <i>HGSNAT</i>, <i>GNS</i>, <i>GALNS</i>, <i>GLB1</i>, <i>ARSB</i>, <i>GUSB</i>, <i>SUMF1</i>, <i>HYAL1</i>, <i>ARSK</i>, <i>ARSG</i>, <i>VPS33A</i>, <i>VPS16</i></p>	<p><u>catalogue CHU LYON</u></p>
<p>Laboratoire de Biochimie Métabolique Hôpital Necker - Enfants Malades (AP-HP) Tour Lavoisier, 4^{ème} étage 149 rue de Sèvres 75015 Paris</p>	<p>Dr Catherine CAILLAUD Dr Edouard LE GUILLOU Dr Allel CHABLI Tel : 01 44 49 58 58 Fax : 01 44 49 51 30 E-mail : catherine.caillaud@aphp.fr edouard.leguillou@aphp.fr allel.chabli@aphp.fr</p>	<p>Mucopolysaccharides urinaires</p> <p>Activités enzymatiques : α-L-iduronidase (MPS I), iduronate sulfatase (MPS II), α-N-acétylglucosaminidase (MPS IIIB), galactose-6-sulfatase (MPS IVA), β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VI), β-glucuronidase (MPS VII)</p> <p>Séquençage génétique : gènes <i>IDUA</i>, <i>IDS</i>, <i>SGSH</i>, <i>NAGLU</i>, <i>HGSNAT</i>, <i>GNS</i>, <i>GALNS</i>, <i>GLB1</i>, <i>ARSB</i>, <i>GUSB</i>, <i>SUMF1</i>, <i>HYAL1</i>, <i>ARSK</i>, <i>ARSG</i>, <i>VPS33A</i>, <i>VPS16</i></p>	<p><u>catalogue APHP NECKER</u></p>

Laboratoire	Contacts	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 rue de Germont 76000 Rouen</p>	<p>Pr Soumeya BEKRI Pr Abdellah TEBANI Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 E-mail : soumeya.bekri@chu-rouen.fr abdellah.tebani@chu-rouen.fr</p>	<p>Mucopolysaccharides urinaires</p> <p>Activités enzymatiques : α-L-iduronidase (MPS I), iduronate sulfatase (MPS II), héparane sulfamidase (MPS IIIA), α-N-acétylglucosaminidase (MPS IIIB), acétyl-CoA-glucosaminide-N-acétyltransférase (MPS IIIC), α-N-acétylglucosamine-6-sulfatase (MPS IIID), galactose-6-sulfatase (MPS IVA), β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VI), β-glucuronidase (MPS VII)</p> <p>Séquençage génétique : gènes <i>IDUA</i>, <i>IDS</i>, <i>SGSH</i>, <i>NAGLU</i>, <i>HGSNAT</i>, <i>GNS</i>, <i>GALNS</i>, <i>GLB1</i>, <i>ARSB</i>, <i>GUSB</i>, <i>SUMF1</i>, <i>HYAL1</i>, <i>ARSK</i>, <i>ARSG</i>, <i>VPS33A</i>, <i>VPS16</i></p>	<p>catalogue CHU ROUEN</p>
<p>Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Toulouse Institut Fédératif de Biologie - Hôpital Purpan 330 Avenue de Grande-Bretagne TSA 40031 31059 Toulouse Cedex 9</p>	<p>Pr Thierry LEVADE Pr Jérôme AUSSEIL Tel : 05 67 69 04 81 Fax : 05 67 69 03 77 E-mail : levade.t@chu-toulouse.fr ausseil.j@chu-toulouse.fr</p>	<p>Mucopolysaccharides urinaires</p> <p>Activités enzymatiques : α-L-iduronidase (MPS I), iduronate sulfatase (MPS II), héparane sulfamidase (MPS IIIA), α-N-acétylglucosaminidase (MPS IIIB), acétyl-CoA-glucosaminide-N-acétyltransférase (MPS IIIC), α-N-acétylglucosamine-6-sulfatase (MPS IIID), galactose-6-sulfatase (MPS IVA), β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VI), β-glucuronidase (MPS VII)</p> <p>Séquençage génétique : gènes <i>IDUA</i>, <i>IDS</i>, <i>SGSH</i>, <i>NAGLU</i>, <i>HGSNAT</i>, <i>GNS</i>, <i>GALNS</i>, <i>GLB1</i>, <i>ARSB</i>, <i>GUSB</i></p>	<p>catalogue CHU TOULOUSE</p>

Laboratoire	Contacts	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Laboratoire des Maladies Héritaires Enzymatiques Rares CHU de Grenoble Alpes SB2TE - IBP CS 10217 38043 Grenoble Cedex 9</p>	<p>Dr Sabrina VERGNAUD Pr Bertrand TOUSSAINT Tel : 04 76 76 54 83 ou 59 05 Fax : 04 76 76 56 08 E-mail : svergnaud@chu-grenoble.fr btoussaint@chu-grenoble.fr</p>	<p>Mucopolysaccharides urinaires</p> <p>Activités enzymatiques : α-L-iduronidase (MPS I), iduronate sulfatase (MPS II), héparane sulfamidase (MPS IIIA), α-N-acétylglucosaminidase (MPS IIIB), acétyl-CoA-glucosaminide-N-acétyltransférase (MPS IIIC), α-N-acétylglucosamine-6-sulfatase (MPS IIID), galactose-6-sulfatase (MPS IVA), β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VI), β-glucuronidase (MPS VII)</p>	<p>catalogue CHU GRENOBLE</p>
<p>Institut de Biochimie et biologie moléculaire CHU de Lille UAM Métabolisme général et maladies rares UAM de glycopathologie Boulevard du professeur Jules Leclercq CS 70001 59037 Lille Cedex</p>	<p>Dr Farid ZERIMECH Dr Estelle ROLAND Tel : 03 20 44 69 00 / 03 20 44 49 87 Fax : 03 20 44 68 68 E-mail : farid.zerimech@chu-lille.fr estelle.roland@chu-lille.fr</p>	<p>Mucopolysaccharides urinaires</p> <p>Activités enzymatiques : β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VI).</p>	<p>catalogue CHU LILLE</p>

Annexe 5. Résumés des caractéristiques des produits, coordonnées des autorités compétentes du médicament françaises et européennes

Résumés des caractéristiques des enzymothérapies

- Laronidase (ALDURAZYME®) : Lien Commission Européenne
- Idursulfase (ELAPRASE®) : Lien Commission Européenne
- Elosulfase alpha (VIMIZIM®) : Lien Commission Européenne
- Galsulfase (NAGLAZYME®) : Lien Commission Européenne
- Vestronidase alpha (MEPSEVII®) : Lien Commission Européenne

Site internet des Autorités compétentes du médicament françaises et européennes

- <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- <http://www.ansm.sante.fr>
- <http://www.ema.europa.eu>

Annexe 6. Conduite à tenir en cas de réaction à la perfusion

Propositions pour le traitement des réactions associées aux perfusions

Si le patient ressent des symptômes faisant penser à une réaction associée à la perfusion de la solution d'enzymothérapie, il devra être pris en charge et recevoir le traitement approprié.

Cela peut inclure certaines ou toutes les interventions suivantes, selon la sévérité de la réaction.

- ❖ Réduction de la vitesse de la perfusion 1 interruption de la perfusion,
- ❖ Administration d'anti-histaminiques,
- ❖ Administration de corticostéroïdes,
- ❖ Administration d'adrénaline (si la vie du patient est en danger) +/- autre médication appropriée.

A- Réactions peu sévères

En cas de réactions peu sévères telles que :

- picotements périphériques,
- sensation de chaleur,
- yeux larmoyants, congestion nasale, éternuements,
- nausées peu sévères,
- urticaire mineur, démangeaison localisée ou démangeaison générale peu sévère.

Après avis médical, il convient de :

- ❖ **Ralentir de 50 %** la vitesse de la perfusion (enregistrer le changement de vitesse et l'heure du changement) ;
- ❖ Si les symptômes s'apaisent, **reprendre la vitesse de perfusion précédente en augmentant de 50 %** la vitesse pendant une durée de 15 à 30 minutes. Si aucun symptôme ne réapparaît, augmenter le débit de la perfusion et envisager l'augmentation de la vitesse de perfusion conformément aux recommandations pour le protocole de perfusion.

Se référer au tableau 7 pour la prémédication recommandée pour les perfusions suivantes.

B- Réactions modérées

En cas de réactions modérées telles que:

- urticaire, œdème local, démangeaison modérée/généralisée,
- nausées modérées/sévères, vomissement,
- tachycardie (125-140 battements par minute), hypertension artérielle,
- frissons, bouffées de chaleur, anxiété,
- dyspnée peu sévère/modérée, toux, asthme peu sévère.

Il convient de :

- ❖ **Ralentir de 50 %** la vitesse de la perfusion (enregistrer le changement de débit et l'heure du changement).
- ❖ **Administer une dose d'antihistaminiques en fonction de l'âge** (voir tableau 1 pour les doses recommandées et les limites journalières).

Se référer au Tableau 7 pour la prémédication recommandée pour les perfusions suivantes.

- ❖ Si les symptômes s'apaisent, **reprendre la vitesse de perfusion précédente** en augmentant de 50 % cette vitesse pendant une durée de 30 minutes. Si aucun symptôme ne réapparaît, augmenter la vitesse de la perfusion et envisager l'augmentation de la vitesse de perfusion conformément aux recommandations pour le protocole de perfusion
- ❖ Si les symptômes respiratoires **persistent ou si la sévérité le justifie**, il convient de suivre les recommandations qui sont données pour le traitement des réactions sévères.

Si une perfusion est temporairement interrompue pour une réaction peu sévère ou modérée, attendre au moins 30 minutes pour observer une éventuelle disparition de la réaction avant de prendre la décision d'interrompre ou non la perfusion pour le reste de la journée.

C- Réactions sévères : anaphylaxie (tableaux 3 à 6)

En cas de réactions telles que:

- bronchospasme,
- œdème de Quincke,
- tachycardie (> 140 battements par minute),
- arythmie,
- hypotension,
- dyspnée sévère,
- collapsus cardiovasculaire.

Il faut :

- ❖ **Arrêter immédiatement la perfusion et**
- ❖ **Administrer de l'adrénaline en IM (Tableaux 4 et 5 ci dessous)**

- ❖ Autres traitements selon les symptômes
 - Pour les **symptômes respiratoires**, administrer des **bêta-2 mimétiques** avec un inhalateur (VENTOLINE).
 - **Corticostéroïde IV** (voir le tableau 2 pour les posologies journalières recommandées).
 - Pour une dyspnée significative hypoxémiante (cyanose, râles), administrer de **l'oxygène à un débit modéré** ou haut débit par masque ou sonde nasale.
 - Contrôler l'équilibre hydro-électrolytique.
 - Instituer des mesures de réanimation cardio-respiratoire, si nécessaire.
 - Réaliser un bilan sanguin si besoin.

Tableau 1 : Recommandations pour l'administration des antihistaminiques en urgence

Medicament DCI	Voie	Posologie recommandée
Dexchlorpheniramine =POLARAMINE® (ou antihistaminique, équivalent à action rapide)	IV/IM	Enfants > 30 mois et adultes : 1 ampoule de 5 mg à renouveler Enfants < 30 mois 0,1 mg/kg à renouveler

Tableau 2 : Recommandations pour l'administration de corticostéroïdes en urgence

Médicament DCI	Voie	Posologie
Méthylprednisolone =SOLUMEDROL®	IV ou IM	Enfants : 1 à 3 mg/kg/jour Adultes : 20-60 mg, à répéter 2 à 3 fois par jour si nécessaire

**Tableaux 3 à 6 : Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence.
Recommandations françaises de 2016**

Tableau 3 : Anaphylaxie - Symptômes et fréquence

Les signes cutanéomuqueux sont fréquents (84 %) et évocateurs. Ils peuvent être absents, en particulier lors du collapsus inaugural de l'adulte et dans environ 15 % des anaphylaxies de l'enfant.

Signes subjectifs prodromiques et autres	<ul style="list-style-type: none"> • Sensation de malaise, d'angoisse, de chaleur ou de mort imminente • Goût métallique dans la bouche • Prurit palmoplantaire
Signes cutanéomuqueux (84 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Érythème ou rash cutané • Éruption maculopapuleuse, urticaire superficielle • Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles) • Paresthésies de l'oropharynx • Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette • Larmolement, hyperhémie conjonctivale
Signes cardiovasculaires (72 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Tachycardie, bradycardie (réflexe de Bezold-Jarisch), arythmie, palpitations • Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance • Douleur thoracique, troubles de la repolarisation • Troubles de conduction • Arrêt cardiaque
Signes respiratoires (68 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, dyspnée laryngée, stridor • Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler • Cyanose, arrêt respiratoire
Signes digestifs (45 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie • Régurgitations chez le nourrisson
Signes neurologiques (15 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées • Agitation, vertige • Somnolence, léthargie chez le nourrisson • Altération de la vigilance, convulsions

Tableau 4 : Critères de Sampson

Une anaphylaxie est probable quand l'une de ces trois situations apparaît brutalement

1. Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne^a ET au moins un des éléments suivants :

- Atteinte respiratoire^b
- Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes^c

2. Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) :

- Atteinte cutanéomuqueuse^a
- Atteinte respiratoire^b
- Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes^c
- Signes gastro-intestinaux persistants^d (douleurs abdominales, vomissements, etc...)

3. Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) :

- De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg
- De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg
- De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg
- Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle

PAS = pression artérielle systolique.

a. Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc.

b. Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc.

c. Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence.

d. Le groupe propose d'entendre par «persistant» une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.

Tableau 5 : Adrénaline dans la prise en charge de l'anaphylaxie de l'enfant

	Posologie	Modalités pratiques	Délai de réadministration selon la réponse clinique
Intramusculaire	AIA 7,5 à 25 kg : 150 µg AIA > 25 kg : 300 µg		5 à 10 minutes
	0,01mg·kg ⁻¹ maximum 0,5 mg	Non dilué seringue de 1 mL = 1 mg	
Intraveineuse (IV) directe	Bolus de 1 µg·kg ⁻¹	0,1 mg dilué dans 10 mL = 10 µg·mL ⁻¹	1 à 2 minutes
IV au pousse-seringue électrique	0,1 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		Adapter le débit
Aérosol	Minimum 0,1 mg·kg ⁻¹ maximum 5 mg	Hors AMM SSI qsp 5 mL	20 minutes

AIA : auto-injecteurs d'adrénaline en France : Anapen[®], EpiPen[®], Jext[®] ;

AMM : autorisation de mise sur le marché ;

SSI qsp : sérum salé isotonique quantité suffisante pour

Tableau 6 : Adrénaline dans la prise en charge de l'anaphylaxie de l'adulte

Posologie	Modalités pratiques	Délai de réadministration selon la réponse clinique
AIA > 25 kg : 300 µg		5 à 10 minutes
0,01mg.kg ⁻¹ maximum 0,5 mg	Non dilué seringue de 1 mL = 1 mg	
Bolus de 50 µg	1 mg dilué dans 20 mL = 50 µg.mL ⁻¹	1 à 2 minutes
0,05 à 0,1 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹		Adapter le débit
2 à 5 mg	Hors AMM SSI qsp 5 mL	20 minutes

*AIA : auto-injecteurs d'adrénaline en France : Anapen[®], EpiPen[®], Jext[®] ;
AMM : autorisation de mise sur le marché ;
SSI qsp : sérum salé isotonique quantité suffisante pour*

Recommandations pour la prévention des réactions associées aux perfusions**Tableau 7 : Recommandations de prémédication**

Prémédication standard pour tous les patients	Prémédication pour un seul effet peu sévère ou modéré OU effet peu sévère récurrent	Prémédication pour un seul effet sévère OU un effet récurrent sévère OU effet récurrent modéré
<u>1 heure avant la perfusion</u> * Hydroxyzine : 50mg PO (enfants de 6 à 15 ans: ne pas dépasser 50mg PLUS * Paracetamol : 500 à 1000 mg PO/PR. (enfants: 10 à 15mg/kg) OU * Ibuprofene : 200 à 400mg (enfants: 10mg/kg)	<u>1 heure avant la perfusion</u> * Hydroxyzine : 50mg PO (enfants de 6 à 15 ans: ne pas dépasser 50mg PLUS * Paracetamol : 500 à 1000mg PO/PR. (enfants: 10 à 15mg/kg) OU * Ibuprofene : 200 à 400mg (enfants: 10mg/kg)	<u>12 heures avant la perfusion</u> * Prednisone/prednisolone : 0.4mg/kg PO OU * Methylprednisolone : 20 à 40mg PO/ IV (enfants: 2mg/kg) OU * Hydrocortisone : 50mg IV (enfants: ne pas dépasser 1.5mg/kg) <u>4 heures avant la perfusion</u> * Répéter la dose ci-dessus de corticostéroïdes <u>1 heure avant la perfusion</u> * Hydroxyzine : 50mg PO (enfants 6 à 15 ans: 1mg/kg, ne pas dépasser 50mg PLUS * Paracetamol : 500 à 1000mg PO/PR. (enfants: 10 à 15mg/kg) OU * Ibuprofene : 200 à 400mg (enfants: 10mg/kg)

Annexe 7. Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)

Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science.

Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale afin de prendre une décision sur la meilleure prise en charge, après avoir évalué les risques et mesuré les bénéfices.

Les décisions peuvent concerner différents aspects d'un dossier :

- ▶ L'établissement d'une stratégie diagnostique,
- ▶ La validation du diagnostic,
- ▶ L'établissement d'une stratégie de prise en charge initiale ou secondaire, d'indication ou d'arrêt d'un traitement spécifique,
- ▶ Une décision de stratégie palliative : réunions collégiales loi CLaеys Leonetti.

La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient, à ses parents/aidants.

Les RCP ont lieu sur la plateforme SKEMEET : <https://skemeet.io>

Pour tout renseignement, contacter le secrétariat du CRML
Samira ZEBICHE : samira.zebiche@aphp.fr

Annexe 8. Certificats d'urgence

CERTIFICATS URGENGE — FILIERE G2M		Octobre 2023
Mucopolysaccharidose (MPS) MPS I, MPS II, MPS III, MPS IV, MPS VI, MPS VII, (MPS IX)		Nom: Prénom: DDN: Suivi pour:
En cas d'anesthésie nécessitant une intubation, prendre contact avec l'équipe référente Précautions indispensables en cas de manipulation du rachis cervical (risque de compression)		
1 BILAN et/ou traitement à mettre en place en urgence		
Aucun bilan ou traitement spécifique des MPS n'est à mettre en place en urgence. La prise en charge en urgence est symptomatique selon la situation clinique et en prenant en compte les risques particuliers de ces pathologies et ses éventuels traitements (cf infra).		
2 Physiopathologie		
Les MPS sont des maladies lysosomales dues à des déficits enzymatiques responsables de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycans (GAGs). Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multisystémiques, chroniques et progressives. Dans toutes ces formes de MPS, il existe un continuum entre les formes sévères et modérées. L'âge des premiers symptômes dépend de la sévérité de la maladie : les signes sont souvent observés dès les premiers mois de vie mais il existe aussi des formes de révélation adulte. Différents types de traitements sont utilisés ou en cours d'essai thérapeutique pour les MPS. Actuellement deux traitements ont prouvé leur efficacité et sont validés pour certaines de ces maladies : la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) (efficace essentiellement pour la MPS I) et le traitement enzymatique substitutif (TES) par voie intraveineuse (MPS I, II, IV, VI, VII). L'enzymothérapie est un traitement chronique et jamais urgent. Selon la forme de la maladie, l'enzymothérapie peut ne pas être indiquée ou être arrêtée secondairement.		
3 Complications possibles en lien avec la MPS (rayer les situations ne concernant pas le patient)		
1/ Chambre implantable (CI) ou PAC: Certains patients sont porteurs d'une voie centrale (PAC) pour leur enzymothérapie. En cas de fièvre, une infection du cathéter doit être éliminée et le patient a pour consigne de consulter aux urgences pour réalisation d'un bilan infectieux : NFS, CRP, PCT, Hémocultures sur PAC et périphériques +/- autres prélèvements infectieux selon clinique. En cas de suspicion d'infection du PAC, une antibiothérapie anti-staphylococcique doit être débutée selon le protocole local. (par exemple : Vancomycine IV : DC à 15mg/kg sur 60 min puis DE à 45mg/kg/j en continu +/- Gentamicine IV : 8 mg/kg/j en 1 injection de 30 min +/- Verrou local d'ATB). En raison de l'atteinte valvulaire associée, penser à rechercher une endocardite.		
2/ Atteintes ORL et respiratoire : La MPS est caractérisée par une infiltration progressive de l'ensemble des voies aériennes, responsable d'une macroglossie, d'une hypertrophie des amygdales/végétations et chez l'enfant plus âgé ou l'adulte d'une infiltration de la trachée. Ils peuvent également avoir une insuffisance respiratoire restrictive et/ou obstructive chronique. La ventilation non invasive est parfois nécessaire. Attention, ces patients sont difficiles à intuber (cf au verso). En cas de signes respiratoires aigus: faire un examen de la cavité buccale et de l'oropharynx (si besoin avec l'aide de l'ORL), gaz du sang et radiographie de thorax. En cas de fièvre associée, des PCR nasales pourront être faites; une antibiothérapie sera souvent prescrite. Certains patients présentant des décompensations respiratoires fréquentes ont une antibiothérapie alternée. Les corticoïdes locaux en spray et/ou systémique en cure courte améliorent l'inflammation et l'œdème des voies aériennes supérieures.		
3/Atteinte cardiaque: Elle est fréquente (y compris dans les formes modérées) avec une atteinte valvulaire (essentiellement aortique et mitrale), une cardiomyopathie hypertrophique, des troubles de conduction ou des troubles du rythme, et parfois des signes d'ischémie myocardique. En cas de symptômes cardiaques aigus: faire un ECG (+/- un holter), une troponine, une échographie cardiaque et demander un avis cardiologique. Certains patients sont porteurs d'une valve de remplacement. En cas de valvulopathie, une antibioprophylaxie de l'endocardite doit être proposée, selon les recommandations actuelles.		
4/ Spécificités neurochirurgicales: Il existe deux situations aiguës ou subaiguës: • Hydrocéphalie (apparition de vomissements, céphalées, augmentation du périmètre crânien, troubles de l'équilibre...) : réaliser une imagerie cérébrale. Une dérivation peut être nécessaire (ventriculo-péritonéale, DVP). Si le patient est porteur d'une DVP, ces symptômes évoquent une obstruction de la valve. • Compression médullaire haute ou basse par instabilité C1/C2, ou liée à cyphoscoliose thoraco-lombaire (troubles mictionnels récents, syndrome pyramidal, troubles moteurs ou sensitifs, douleurs...) Dans ces deux cas, un avis neurochirurgical en urgence est préconisé.		
Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.		
		 

4 Contre-indications médicamenteuses / conseils généraux

- Une perfusion d'enzymothérapie peut être annulée ou décalée en cas de situation rendant impossible son administration.
- Tous les vaccins sont préconisés y compris la grippe, le COVID. Pour les patients ayant eu une greffe de moelle, le schéma vaccinal est à discuter avec l'équipe de greffe et le médecin référent.
- Il n'y a pas de régime alimentaire spécifique.
- Pas de contre-indication médicamenteuse

CHIRURGIE et/ou ANESTHÉSIE :



En raison de la macroglossie, de l'infiltration des voies aériennes supérieures, moyennes et inférieures, d'une sténose trachéale éventuelle et d'une morphologie avec cou court, ainsi qu'un risque de bronchospasme ces patients sont très souvent difficiles à intuber mais aussi à ventiler et à extuber. En urgence, une intubation sous contrôle endoscopique voire une trachéotomie pourra être discutée.

Si possible, l'intubation se fera en présence d'un ORL et dans un centre ayant l'expertise de ces malades.

Attention aux mouvements de flexion/extension du cou, la mobilisation du rachis cervical doit être prudente en raison du risque de compression médullaire haute C1/C2 (instabilité C1/C2, sténose du canal rachidien liée à la dysostose, hypoplasie de l'odontoïde...) entrainant un risque de paraplégie définitive !

- Le risque de décompensation respiratoire doit être pris en compte avant toute anesthésie. Certains patients ont une contre-indication à l'intubation.
- Prévoir une liste d'exams pré opératoires (cf infra). Une anesthésie locale ou loco régionale doit être favorisée, en gardant en tête qu'une intubation peut être nécessaire si complication. Si plusieurs gestes chirurgicaux sont nécessaires sous anesthésie générale, il est recommandé de regrouper ces différents gestes lors d'une même anesthésie.
- **En post opératoire:** surveillance étroite en soins intensifs de la fonction respiratoire et possibilité d'indication à une ventilation non invasive prolongée. Risque d'obstruction des voies aériennes, d'œdème pulmonaire, laryngé ou lingual, y compris à distance de l'extubation. Ces risques doivent avoir été expliqués aux familles au préalable.

• Examens recommandés avant toute anesthésie générale, à évaluer en fonction de l'âge et du type de MPS:

- Scanner de trachée (évaluation de la déformation de la trachée et des sténoses)
- Examen ORL avec naso fibroscopie
- Polygraphie ou Polysomnographie (évaluation du SAOS)
- Echographie cardiaque (annuelle)

Patients en soins palliatifs / limitation de soins / accompagnement de fin de vie:

- Certains patients ont une atteinte multisystémique et/ou neurocognitive sévère avec une dégradation progressive, nécessitant de limiter des thérapeutiques invasives non bénéfiques.
- Ces patients sont pris en charge le plus souvent conjointement avec une équipe de soins de confort/soins palliatifs
- Les perfusions d'enzymothérapie peuvent être arrêtées (absence de bénéfice, réaction aux perfusions...).
- Une analgésie adaptée et optimale doit être réalisée notamment pour limiter l'aggravation respiratoire.
- Certains patients ont une fiche de transmissions médicales à destination du SAMU pour la conduite à tenir en cas d'aggravation aigüe (projet de soins concerté).

Retrouver la rubrique
Urgence du site G2M



NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de :

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Veuillez anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le

Dr

Annexe 9. Programme d'éducation thérapeutique : Enzy-moi

COMMENT PARTICIPER ET S'INSCRIRE ?

Vous pouvez être informé de l'existence du programme ENZY-MOI par les médecins, l'équipe prenant en charge votre maladie, l'association de patients Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), la filière G2m. Une fois informé, vous en discutez avec votre médecin prenant en charge votre maladie, vous décidez d'y participer ou non.

Si vous souhaitez, vous pouvez prendre contact auprès de la chargée de mission de la filière G2m Aude Pion aude.pion@aphp.fr qui pourra répondre à vos questions.

Les séances éducatives sont limitées à 4 personnes et se déroulent en distanciel sur la plateforme numérique sécurisé « Stimul ».

Pour vous inscrire, vous remplissez le formulaire d'inscription sur le site internet de la filière G2m, www.filiere-g2m.fr, dans la rubrique « Education Thérapeutique du Patient » ou scanner le QR code d'inscription



mail de contact : aude.pion@aphp.fr



LE PROGRAMME ENZY-MOI A ÉTÉ ELABORÉ PAR UN GROUPE D'EXPERTS EN LIEN AVEC L'ASSOCIATION VML, AVEC LE SOUTIEN D'ÉDUSANTÉ ET LE FINANCEMENT DE LA DGOS



Programme d'éducation thérapeutique
destiné aux patients pouvant être traités
par enzymothérapie substitutive



UN PROGRAMME PERSONNALISÉ

Pour qui ?

Enzy-moi est un programme destiné aux patients de plus de 12 ans et/ou parents-aidants d'enfants atteints d'une maladie lysosomale traitée ou non par enzymothérapie substitutive intra-veineuse

L'**enzymothérapie de substitution** est un traitement qui consiste à administrer une enzyme fabriquée artificiellement pour remplacer l'enzyme naturelle manquante (du fait d'une maladie génétique). Ce traitement de substitution a pour but de prévenir l'apparition des symptômes qui résultent de l'absence de l'enzyme naturelle dans l'organisme.

Pourquoi ?

Ce programme propose 10 ateliers pour répondre à vos questions, vous aider à gérer votre maladie et votre traitement au quotidien et ainsi améliorer votre qualité de vie.

- Pour vous informer sur le traitement de votre maladie
- Pour comprendre l'enzymothérapie substitutive
- Pour répondre à vos interrogations sur le traitement à domicile
- Pour vous aider à mieux concilier vie quotidienne et enzymothérapie
- Pour vous préparer à faire face aux situations inattendues

ATELIERS ENZY-MOI

- 1 Mais qui est Lyse Ozome ? (en présentiel ou distanciel)
- 2 L'enzymothérapie substitutive : Qui ? Que ? Quoi ? Qu'est-ce ? (en présentiel ou distanciel)
- 3 Suivre ma maladie, c'est mon affaire ? (en présentiel ou distanciel)
- 4 Choix de l'administration de mon enzymothérapie : hôpital ou domicile ? (distanciel)
- 5 S'organiser pour recevoir son enzymothérapie substitutive (distanciel)
- 6 Concilier vie professionnelle ou scolaire et enzymothérapie substitutive (distanciel)
- 7 Concilier vie familiale et enzymothérapie substitutive (distanciel)
- 8 Tout savoir sur la surveillance du traitement par enzymothérapie substitutive (distanciel)
- 9 Se sortir des situations inattendues (distanciel)
- 10 Voyager en France ou à l'étranger, c'est décidé, je bouge ! (distanciel)

Annexe 10. Transition Maladies Rares

Informations sur la transition : [LIVRETS & GUIDES – Transition Maladies Rares](#)

Les documents ci-dessous sont disponibles sur le site de la filière G2M : [Transition ado-adulte \(filiere-g2m.fr\)](#)

1. De la pédiatrie aux soins adultes : pour une transition réussie.



2. Livret Transition Enfant-Adulte.



3. Les 5 dimensions de la transition dans le champ des maladies rares



Annexe 11. Sites utiles

Associations de Patients

- Association de patients Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)
<http://www.vml-asso.org>
- MPS Society
<https://www.mpssociety.org>

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)
<http://www.cetl.net>

Filières des Maladies Héritaires du Métabolisme (G2M)
<https://www.filiere-g2m.fr>

Orphanet
<http://www.orpha.net>

HAS
<http://www.has-sante.fr>

RaDiCo-MPS
<http://www.radico.fr/fr/connaitre-radico/nos-cohortes-et-autres-programmesassocies/80-radico/153-radico-mps>

Société Française de Soins Palliatifs Pédiatriques(2SPP)
www.2spp.fr

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahn J, Lee JJ, Park SI, Cho SY, Jin DK, Cho YS, Chung WH, Hong SH, Moon IJ. Auditory Characteristics in Patients With Mucopolysaccharidosis. *Otol Neurotol*. 2019 Dec;40(10): e955-e961.
- Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriks C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 13;14(1):137.
- Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriks C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 29;14(1):118
- Al-Hertani W, Pathak RR, Evuarherhe O, Carter G, Schaeffer-Koziol CR, Whiteman DAH, Wright E. Intravenous Idursulfase for the Treatment of Mucopolysaccharidosis Type II: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 6;25(16):8573.
- Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, Valayannopoulos V, Neven B, Rovelli A, Prasad VK, Tolar J, Allewelt H, Jones SA, Parini R, Renard M, Bordon V, Wulffraat NM, de Koning TJ, Shapiro EG, Kurtzberg J, Boelens JJ. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2164-72.
- Averill LW, Kecskemethy HH, Theroux MC, Mackenzie WG, Pizarro C, Bober MB, Ditro CP, Tomatsu S. Tracheal narrowing in children and adults with mucopolysaccharidosis type IVA: evaluation with computed tomography angiography. *Pediatr Radiol*. 2021 Jun;51(7):1202-1213.
- Bhakthaganesh K, Manumuraleekrishna, Vanathi M, Ahmed S, Gupta N, Tandon R. Mucopolysaccharidosis. *Taiwan J Ophthalmol*. 2023 Nov 28;13(4):443-450.
- Bolourchi M, Renella P, Wang RY. Aortic Root Dilatation in Mucopolysaccharidosis I-VII. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 29; 17(12):2004.
- Boulay C, Lemoine M, Chabrol B. Prise en charge globale fonctionnelle des mucopolysaccharidoses [Global functional management of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1:S46-9.
- Brands MM, Güngör D, van den Hout JM, Karstens FP, Oussoren E, Plug I, Boelens JJ, van Hasselt PM, Hollak CE, Mulder MF, Rubio Gozalbo E, Smeitink JA, Smit GP, Wijburg FA, Meutgeert H, van der Ploeg AT. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey. *J Inher Metab Dis*. 2015 Mar;38(2):323-31.
- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011 Dec;34(6):1183-97.
- Burjek NE, Nishisaki A, Fiadjoe JE, Adams HD, Peeples KN, Raman VT, Olomu PN, Kovatsis PG, Jagannathan N, Hunyady A, Bosenberg A, Tham S, Low D, Hopkins P, Glover C, Olutoye O, Szmuk P, McCloskey J, Dalesio N, Koka R, Greenberg R, Watkins S, Patel V, Reynolds P, Matuszczak M, Jain R, Khalil S, Polaner D, Zieg J, Szolnoki J, Sathyamoorthy K, Taicher B, Riveros Perez NR, Bhattacharya S, Bhalla T, Stricker P, Lockman J, Galvez J, Rehman M, Von Ungern-Sternberg B, Sommerfeld D, Soneru C, Chiao F, Richtsfeld M, Belani K, Sarmiento L, Mireles S, Bilen Rosas G, Park R, Peyton J; PeDI Collaborative Investigators. Videolaryngoscopy versus Fiber-optic Intubation through a Supraglottic Airway in Children with a Difficult Airway: An Analysis from the Multicenter Pediatric Difficult Intubation Registry. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):432-440.
- Caillaud C. Principes des approches thérapeutiques pour les mucopolysaccharidoses [Principles of therapeutic approaches for mucopolysaccharidoses]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1: S39-45.
- Castorina M, Antuzzi D, Richards SM, Cox GF, Xue Y. Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42:108-13.
- Catalano F, Vlaar EC, Dammou Z, Katsavelis D, Huizer TF, Zundo G, Hoogeveen-Westerveld M, Oussoren E, van den Hout HJMP, Schaaf G, Pike-Overzet K, Staal FJT, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Lentiviral Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis II with Tagged Iduronate 2-Sulfatase Prevents Life-Threatening Pathology in Peripheral Tissues But Fails to Correct Cartilage. *Hum Gene Ther*. 2024 Apr;35(7-8):256-268.
- Chabrol B, Cano A. Éditorial. Les mucopolysaccharidoses : diagnostic et prise en charge [Mucopolysaccharidoses: diagnosis and management]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1:S1-3.
- Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, Dubois S, Feillet F, Perrier A, Fouilhoux A, Labarthe F, Lamireau D, Mazodier K, Maillot F, Mochel F, Schiff M, Belmatoug N. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr*. 2018 Jun 15; S0929-693X(18)30115-5.

Chiao F, Richtsfeld M, Belani K, Sarmiento L, Mireles S, Bilen Rosas G, Park R, Peyton J; PeDI Collaborative Investigators. Videolaryngoscopy versus Fiber-optic Intubation through a Supraglottic Airway in Children with a Difficult Airway: An Analysis from the Multicenter Pediatric Difficult Intubation Registry. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):432-440.

Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED, Cox GF. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):229-40.

Consiglieri G, Tucci F, De Pellegrin M, Guerrini B, Cattoni A, Risca G, Scarparo S, Sarzana M, Pontesilli S, Mellone R, Gasperini S, Galimberti S, Silvani P, Filisetti C, Darin S, Forni G, Miglietta S, Santi L, Facchini M, Corti A, Fumagalli F, Cicalese MP, Calbi V, Migliavacca M, Barzaghi F, Ferrua F, Gallo V, Recupero S, Canarutto D, Doglio M, Tedesco L, Volpi N, Rovelli A, la Marca G, Valsecchi MG, Zancan S, Ciceri F, Naldini L, Baldoli C, Parini R, Gentner B, Aiuti A, Bernardo ME. Early skeletal outcomes after hematopoietic stem and progenitor cell gene therapy for Hurler syndrome. *Sci Transl Med*. 2024 May;16(745):eadi8214.

Cross B, Stepien KM, Gadepalli C, Kharabish A, Woolfson P, Tol G, Jenkins P. Pre-operative Considerations in Adult Mucopolysaccharidosis Patients Planned for Cardiac Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 9;9:851016.

D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 13;21(4):1258.

D'Avanzo F, Zanetti A, De Filippis C, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type VI, an Updated Overview of the Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 15;22(24):13456.

De Ponti G, Donsante S, Frigeni M, Pievani A, Corsi A, Bernardo ME, Riminucci M, Serafini M. MPSI Manifestations and Treatment Outcome: Skeletal Focus. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 22;23(19):11168.

de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Aug 10;6:55.

Doherty C, Stapleton M, Piechnik M, Mason RW, Mackenzie WG, Yamaguchi S, Kobayashi H, Suzuki Y, Tomatsu S. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet*. 2019 Jul;64(7):625-635.

Dohrmann T, Muschol NM, Sehner S, Punke MA, Haas SA, Roehrer K, Breyer S, Koehn AF, Ullrich K, Zöllner C, Petzoldt M. Airway management and perioperative adverse events in children with mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses: A retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth*. 2020 Feb;30(2):181-190.

Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, Ardila DLV, Alegria T, Pereira TV, Vairo FPE, Schwartz IVD. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Aug 31;12(8):e0184065.

Eisengart J.B., Rudser K.D., Xue Y., Orchard P., Miller W., Lund T., Van der Ploeg A., Mercer J., Jones S., Mengel K.E., et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: An international multicenter comparison. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet*. 2018;20:1423–1429.

Froissart R, Bekri S. Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses [Laboratory diagnosis and follow up of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1: S27-31.

Gadepalli C, Stepien KM, Sharma R, Jovanovic A, Tol G, Bentley A. Airway Abnormalities in Adult Mucopolysaccharidosis and Development of Salford Mucopolysaccharidosis Airway Score. *J Clin Med*. 2021 Jul 24;10(15):3275.

Galluzzi F, Garavello W. Tracheostomy in children with mucopolysaccharidosis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2024 Dec;187:112167.

Gardin A, Castelle M, Pichard S, Cano A, Chabrol B, Piarroux J, Roubertie A, Nadjar Y, Guemann AS, Tardieu M, Lacombe D, Robert MP, Caillaud C, Froissart R, Leboeuf V, Barbier V, Bouchereau J, Schiff M, Fauroux B, Thierry B, Luscan R, James S, de Saint-Denis T, Pannier S, Gitiaux C, Vergnaud E, Boddaert N, Lascourreges C, Lemoine M, Bonnet D, Blanche S, Dalle JH, Neven B, de Lonlay P, Brassier A. Long term follow-up after haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type I-H: a retrospective study of 51 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Mar;58(3):295-302.

Genevaz D, Arnoux A, Marcel C, Brassier A, Pichard S, Feillet F, Labarthe F, Chabrol B, Berger M, Lapointe AS, Frigout Y, Héron B, Chatellier G, Belmatoug N. Transition from child to adult health care for patients with lysosomal storage diseases in France: current status and priorities-the TENALYS study, a patient perspective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Feb 21;17(1):68.

Gentner B, Tucci F, Galimberti S, Fumagalli F, De Pellegrin M, Silvani P, Camesasca C, Pontesilli S, Darin S, Ciotti F, Sarzana M, Consiglieri G, Filisetti C, Forni G, Passerini L, Tomasoni D, Cesana D, Calabria A, Spinozzi G, Cicalese MP, Calbi V, Migliavacca M, Barzaghi F, Ferrua F, Gallo V, Miglietta S, Zonari E, Cheruku PS, Forni C, Facchini M, Corti A, Gabaldo M, Zancan S, Gasperini S, Rovelli A, Boelens JJ, Jones SA, Wynn R, Baldoli C, Montini E, Gregori S, Ciceri F, Valsecchi MG, la Marca G, Parini R, Naldini L, Aiuti A, Bernardo ME; MPSI Study Group. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med*. 2021 Nov 18;385(21):1929-1940.

Giugliani R, Gonzalez-Meneses A, Scarpa M, Burton B, Wang R, Martins E, Oussoren E, Hennermann JB, Chabrol B, Grant CL, Sun A, Durand C, Hetzer J, Malkus B, Marsden D, Merritt II JL. Disease characteristics, effectiveness, and safety of

vestronidase alfa for the treatment of patients with mucopolysaccharidosis VII in a novel, longitudinal, multicenter disease monitoring program. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 May 7;19(1):189.

Grant CL, López-Valdez J, Marsden D, Ezgü F. *Mol Genet Metab.* 2024 Mar;141(3):108145. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) - What do we know?

Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone Marrow Transplantation in Children with Hunter Syndrome: Outcome after 7 to 17 Years. *J. Pediatr.* 2009;154:733–737.

Guffon N, Genevaz D, Lacombe D, Le Peillet Feuillet E, Bausson P, Noel E, Maillot F, Belmatoug N, Jaussaud R. Understanding the challenges, unmet needs, and expectations of mucopolysaccharidoses I, II and VI patients and their caregivers in France: a survey study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Dec 23;17(1):448.

Guffon N, Heron B, Chabrol B, Feillet F, Montauban V, Valayannopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:43.

Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Chevallier B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr.* 2019 Apr;178(4):593-603.

Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, Garin C, Lina-Granade G, Plault C, Mottolese C, Froissart R, Fouilhoux A. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 31;16(1):60.

Hack HA, Walker R, Gardiner P. Anaesthetic implications of the changing management of patients with mucopolysaccharidosis. *Anaesth Intensive Care.* 2016 Nov;44(6):660-668.

Hampe CS, Wesley J, Lund TC, Orchard PJ, Polgreen LE, Eisengart JB, McLoon LK, Cureoglu S, Schachern P, McIvor RS. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules.* 2021 Jan 29;11(2):189.

Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, Lin SP, Mengel E, Scarpa M, Valayannopoulos V, Giugliani R; STRIVE Investigators; Slasor P, Lounsbury D, Dummer W. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):979-90.

Hendriksz C., Santra S., Jones S.A., Geberhiwot T., Jesaitis L., Long B., Qi Y., Hawley S.M., Decker C. Safety, immunogenicity, and clinical outcomes in patients with Morquio A syndrome participating in 2 sequential open-label studies of elosulfase alfa enzyme replacement therapy (MOR-002/MOR-100), representing 5 years of treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2018;123:479–487.

Héron B. Aspects neurologiques des mucopolysaccharidoses [Neurologic manifestations in mucopolysaccharidoses]. *Arch Pediatr.* 2014 Jun;21 Suppl 1:S14-21.

Héron B, Mikieloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, Levade T, Chabrol B, Feillet F, Ogier H, Valayannopoulos V, Michelakakis H, Zafeiriou D, Lavery L, Wraith E, Danos O, Heard JM, Tardieu M. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet A.* 2011 Jan;155A(1):58-68.

Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, James DC, Lucas CF, Rogers TR, Benson PF, Tansley LR, Patrick AD, Mossman J, Young EP. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet.* 1981 Oct 3;2(8249):709-12.

Huang S, Nascene DR, Shanley R, Pena-Pino I, Lund TC, Gupta AO, Orchard PJ, Sandoval-Garcia C. Natural history of craniovertebral abnormalities in a single-center study in 54 patients with Hurler syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2024 Mar 15;33(6):574-582.

Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 18;6(6):CD009354.

Jubert C, De Berranger E, Castelle M, Dalle JH, Ouachee-Chardin M, Sevin C, Yakoub-Agha I, Brassier A. Maladie héréditaire du métabolisme et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : indication, modalité et suivi. Recommandations de la SFMG-TC. *Bull Cancer.* 2023 Feb;110(2s):s1-s12

Journeau P, Garin C, Polirsztok E, Jouve JL. Atteintes osseuses des mucopolysaccharidoses [Bone dysplasia in mucopolysaccharidoses]. *Arch Pediatr.* 2014 Jun;21 Suppl 1:S4-13.

Kent J, Maughan E, Butler CR, Gabriele J, Rouhani M, Silver B, Ogunbiyi OK, Wilkinson S, Nandi R, Walker R, Muthialu N, Jones S, Hewitt R, Bruce IA. Novel approach for tracheal resection in Morquio a syndrome with end-stage critical airway obstruction: a UK case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Jul 22;19(1):274.

Khan SA, Nidhi F, Leal AF, Celik B, Herreño-Pachón AM, Saikia S, Benincore-Flórez E, Ago Y, Tomatsu S. Glycosaminoglycans in mucopolysaccharidoses and other disorders. *Adv Clin Chem.* 2024;122:1-52.

Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RWM. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:745-51.

Kuiper GA, Langereis EJ, Breyer S, Carbone M, Castelein RM, Eastwood DM, Garin C, Guffon N, van Hasselt PM, Hensman P, Jones SA, Kenis V, Kruyt M, van der Lee JH, Mackenzie WG, Orchard PJ, Oxborrow N, Parini R, Robinson A, Schubert Hjalmarsson E, White KK, Wijburg FA. Treatment of thoracolumbar kyphosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 18;14(1):17.

Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD, Barth AL, Baldo G, Vairo F, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 16;10(3):161.

Lacombe D, Germain DP. Génétique des mucopolysaccharidoses [Genetic aspects of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1: S22-6.

Lampe C, Atherton A, Burton BK, Descartes M, Giugliani R, Horovitz DD, Kyosen SO, Magalhães TS, Martins AM, Mendelsohn NJ, Muenzer J, Smith LD. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. *JIMD Rep*. 2014;14:99-113.

Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK, Giugliani R, de Souza CF, Bittar C, Muschol N, Olson R, Mendelsohn NJ. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Sep;37(5):823-9.

Lee CL, Chuang CK, Syu YM, Chiu HC, Tu YR, Lo YT, Chang YH, Lin HY, Lin SP. Efficacy of Intravenous Elosulfase Alfa for Mucopolysaccharidosis Type IVA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022 Aug 20;12(8):1338.

Malik V, Nichani J, Rothera MP, Wraith JE, Jones SA, Walker R, Bruce IA. Tracheostomy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter's Syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jul;77(7):1204-8.

McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs*. 2019 Jun;33(3):343

Madoff LU, Kordun A, Cravero JP. Airway management in patients with mucopolysaccharidoses: The progression toward difficult intubation. *Paediatr Anaesth*. 2019 Jun;29(6):620-627.

Magner M, Almássy Z, Gucev Z, Kieć-Wilk B, Plaiasu V, Tylki-Szymańska A, Zafeiriou D, Zaganas I, Lampe C. Consensus statement on enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA in Central and South-Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 10;17(1):190.

Maincent K, Héron B, Billette de Villemeur T, Mayer M. Early detection of median nerve compression by Electroneurography can improve outcome in children with Mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Nov 21;13(1):209.

Megens JH, de Wit M, van Hasselt PM, Boelens JJ, van der Werff DB, de Graaff JC. Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Paediatr Anaesth*. 2014 May;24(5):521-7.

Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1: S100-6.

Michaud M, Belmatoug N, Catros F, Ancellin S, Touati G, Levade T, Gaches F. Mucopolysaccharidosis: A review. *Rev Med Interne*. 2020 Mar;41(3):180-188.

Mitchell J, Berger KI, Borgo A, Braunlin EA, Burton BK, Ghotme KA, Kircher SG, Molter D, Orchard PJ, Palmer J, Pastores GM, Rapoport DM, Wang RY, White K. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Intern Med*. 2016 Oct;34:2-10.

Mitchell JJ, Burton BK, Bober MB, Campeau PM, Cohen S, Dosenovic S, Ellaway C, Bhattacharya K, Guffon N, Hinds D, Lail A, Lin SP, Magner M, Raiman J, Schwartz-Sagi L, Stepien KM. Findings from the Morquio A Registry Study (MARS) after 6 years: Long-term outcomes of MPS IVA patients treated with elosulfase alfa. *Mol Genet Metab*. 2022 Sep-Oct;137(1-2):164-172.

Miller BS, Fung EB, White KK, Lund TC, Harmatz P, Orchard PJ, Whitley CB, Polgreen LE. Persistent bone and joint disease despite current treatments for mucopolysaccharidosis types I, II, and VI: Data from a 10-year prospective study. *J Inherit Metab Dis*. 2023 Jul;46(4):695-704.

Montaño AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, Pineda M, Gonzalez-Meneses A, Çoker M, Bartholomew D, Sands MS, Wang R, Giugliani R, Macaya A, Pastores G, Ketko AK, Ezgü F, Tanaka A, Arash L, Beck M, Falk RE, Bhattacharya K, Franco J, White KK, Mitchell GA, Cimbalistiene L, Holtz M, Sly WS. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016 Jun;53(6):403-18.

Montenegro YHA, Kubaski F, Trapp FB, Riegel-Giugliani M, Souza CFM, Ribeiro EM, Lourenço CM, Cardoso-Dos-Santos AC, Ribeiro MG, Kim CA, Castro MAA, Embiruçu EK, Steiner CE, Vairo FPE, Baldo G, Giugliani R, Poswar FO. Disease progression in Sanfilippo type B: Case series of Brazilian patients. *Genet Mol Biol*. 2024 Mar 8;47(1): e20230285.

Moores C, Rogers JG, McKenzie IM, Brown TC. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care*. 1996 Aug;24(4):459-63.

Moretto A, Bosatra MG, Marchesini L, Tesoro S. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):116.

Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014 Jun;112(2):154-9.

Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. *Eur J Pediatr.* 2012;171:181-8.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Guzsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006 Aug;8(8):465-73.

Muschol N, Giugliani R, Jones SA, Muenzer J, Smith NJC, Whitley CB, Donnell M, Drake E, Elvidge K, Melton L, O'Neill C; MPS III Guideline Development Group. Sanfilippo syndrome: consensus guidelines for clinical care. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Oct 27;17(1):391.

Okur I, Ezgu F, Giugliani R, Muschol N, Koehn A, Amartino H, Harmatz P, de Castro Lopez MJ, Couce ML, Lin SP, Batziou S, Cleary M, Solano M, Peters H, Lee J, Nestrail I, Shaywitz AJ, Maricich SM, Kuca B, Kovalchin J, Zanelli E. Longitudinal Natural History of Pediatric Subjects Affected with Mucopolysaccharidosis IIIB. *J Pediatr.* 2022 Oct;249:50-58. e2.

Osthaus WA, Harendza T, Witt LH, Jüttner B, Dieck T, Grigull L, Raymondos K, Sümpelmann R. Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol.* 2012 Apr;29(4):204-7.

Oussoren E, Mathijssen IMJ, Wagenmakers M, Verdijk RM, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen-Vincent MC, van der Meijden JC, van den Hout JMP, Ruijter GJG, van der Ploeg AT, Langeveld M. Craniosynostosis affects the majority of mucopolysaccharidosis patients and can contribute to increased intracranial pressure. *J Inher Metab Dis.* 2018 Nov;41(6):1247-1258.

Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 23;21(8):2975.

Penon-Portmann M, Blair DR, Harmatz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023 Feb;64 Suppl 1: S10-S17.

Poletto E, Pasqualim G, Giugliani R, Matte U, Baldo G. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet.* 2018 Jul;94(1):95-102.

Poswar FO, Henriques Nehm J, Kubaski F, Poletto E, Giugliani R. Diagnosis and Emerging Treatment Strategies for Mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Ther Clin Risk Manag.* 2022 Dec 22;18:1143-1155.

Scaravilli V, Zanella A, Ciceri V, Bosatra M, Flandoli C, La Bruna A, Sosio S, Parini R, Gasperini S, Pesenti A, Moretto A. Safety of anesthesia for children with mucopolysaccharidoses: A retrospective analysis of 54 patients. *Paediatr Anaesth.* 2018 May;28(5):436-442.

Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. *Mol Genet Metab.* 2021 May;133(1):8-34.

Sornalingam K, Javed A, Aslam T, Sergouniotis P, Jones S, Ghosh A, Ashworth J. Variability in the ocular phenotype in mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol.* 2019 Apr;103(4):504-510.

Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, Theroux M, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Fukao T, Tadao O, Ida H, Tomatsu S. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab.* 2019 Mar;126(3):238-245.

Stepien KM, Gevorkyan AK, Hendriksz CJ, Lobzhanidze TV, Pérez-López J, Tol G, Del Toro Riera M, Vashakmadze ND, Lampe C. Critical clinical situations in adult patients with Mucopolysaccharidoses (MPS). *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 14;15(1):114.

Stepien KM, Bentley A, Chen C, Dhemech MW, Gee E, Orton P, Pringle C, Rajan J, Saxena A, Tol G, Gadepalli C. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 7;9:839391. Non-cardiac Manifestations in Adult Patients With Mucopolysaccharidosis.

Stewart FJ, Bentley A, Burton BK, Guffon N, Hale SL, Harmatz PR, Kircher SG, Kochhar PK, Mitchell JJ, Plöckinger U, Graham S, Sande S, Sisic Z, Johnston TA. Pregnancy in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Aug 29;8:111-5.

Suzuki Y, Taylor M, Orii K, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Assessment of Activity of Daily Life in Mucopolysaccharidosis Type II Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jan 16;10(1):46.

Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Jul;25(7): e226-e246.

- Theroux MC, Nerker T, Ditro C, Mackenzie WG. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2012 Sep;22(9):901-7.
- Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med*. 2019 Sep 14;8(9):1467.
- Troko J, Poonawala Y, Geberhiwot T, Martin B. Multidisciplinary Team Approach Is Key for Managing Pregnancy and Delivery in Patient with Rare, Complex MPS I. *JIMD Rep*. 2016;30:1-5.
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Apr 12;5:5.
- Wijburg FA, Aiach K, Chakrapani A, Eisengart JB, Giugliani R, Héron B, Muschol N, O'Neill C, Olivier S, Parker S. An observational, prospective, multicenter, natural history study of patients with mucopolysaccharidosis type IIIA. *Mol Genet Metab*. 2022 Feb;135(2):133-142.
- Wolfberg J, Chintalapati K, Tomatsu S, Nagao K. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 4;10(8):554.
- Wongkittichote P, Cho SH, Miller A, King K, Herbst ZM, Ren Z, Gelb MH, Hong X. Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analysis of Urinary Oligosaccharides and Glycoamino Acids for the Diagnosis of Mucopolysaccharidosis and Glycoproteinosis. *Clin Chem*. 2024 Jun 3;70(6):865-877.
- Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):e37-46.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004 May;144(5):581-8.
- Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med*. 2017 Sep;19(9):983-988.